

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Exner

Hemmung und Stimulation des epiphysären Knochenwachstums

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ursula Schulze, geb. Otto
aus Leipzig

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Exner

Hemmung und Stimulation des epiphysären Knochenwachstums



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ursula Schulze, geb. Otto

aus Leipzig

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg am 27. 6. 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. et med. dent. H. Heuser

Referent: Prof. Dr. med. G. Exner

Correferent: Prof. Dr. med. P. Gedigk

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die Hemmung und die Stimulation
des
epiphysären Knochenwachstums

	Seite
A. Einleitung und Fragestellung	1
B. Geschichtlicher Überblick	2
1. Verkürzende und verlängernde Operationen	2
2. Eingriff in das epiphysäre Wachstum	3
3. Epiphysentransplantationen	6
C. Anatomie und Physiologie des wachsenden Knochens	7
1. Die Vorgänge an der Epiphysenfuge	7
2. Der Einfluss der physiologischen Beanspruchung und der Ernährung auf die Entwicklung des Knochens	8
3. Die humerale Steuerung des Knochenwachstums	9
a) Somatotropes Hormon	9
b) Adreno-corticotropes Hormon und Nebennierenrindenhormone	11
c) Tyroxin	12
d) Die weiblichen Keimdrüsenhormone	13
e) Die männlichen Keimdrüsenhormone	13
4. Der Einfluss von Vitaminen auf das Knochenwachstum	14
a) Vitamin A	14
b) Vitamin C	15
c) Vitamin D	16
D. Hemmung	17
I. Allgemeine Ursachen der Wachstumshemmung beim Menschen (als Krankheits- oder Unfallfolge)	17
II. Artefizielle Wachstumshemmung	
1. definitiv:	20
a) Wachstumshemmung nach Bestrahlung	20

	Seite
b) Wachstumshemmung durch Ultraschall	25
Ausschaltung des epiphysären Knochenwachstums	
c) durch operative Entfernung des Fugenknorpels	25
d) durch Epiphysiodese	26
2. Vorübergehend:	
Ausschaltung des epiphysären Wachstums durch Klammerung	26
E. Stimulation	33
1. Als Krankheits- oder Unfallfolge	33
a) Infektionen und Hyperämie	33
b) Frakturen und Epiphysenverletzungen	35
c) Operative Eingriffe	36
2. Wachstumsstimulation im Tierexperiment	37
(durch Zug, Bohrlöcher in Epiphysennähe, arterio-venöse Fisteln, örtliche Er- wärmung)	
3. Wachstumsstimulation bei Kindern	42
a) Möglichkeit eines Wachstums ohne Epiphysenfuge	43
b) Versuch der Stimulierung durch Röntgenstrahlen	43
c) Sympathektomie	44
d) Venöse Hyperämie	44
e) Steigerung der artiiellen Blut- versorgung	45
f) Einbringen von Elfenbein- und Me- tallstiften in Fugennähe	46
g) Epiphysentransplantation	51
F. Zusammenfassung	54
G. Literaturangaben	57

Die Hemmung und die Stimulation des epiphysären

Knochenwachstums

A. Einleitung und Fragestellung

Das Längenwachstum der Röhrenknochen ist auf komplizierte Vorgänge an den jeweiligen Epiphysenfugen zurückzuführen. Da eine Störung dieser physiologischen Vorgänge als Krankheits- oder Unfallfolge recht häufig ist, wäre es sehr wünschenswert, diese Vorgänge artefiziell beeinflussen zu können.

So gibt es Fälle, bei denen die Hemmung eines Teiles der Epiphysenfuge erwünscht ist, wie zum Beispiel bei starkem Genu varum oder Genu valgum. Bei anderen Fällen dagegen möchte man gern die Stimulation einer Epiphysenfuge erreichen, um eine verkürzte Extremität zu normalisieren.

Das führt zu der Frage: Welche Möglichkeiten stehen heute zur Verfügung, das Epiphysenwachstum zu hemmen und vor allem, welche Möglichkeiten sind bekannt, eine Epiphysenfuge in ihrer Tätigkeit zu stimulieren?

B. Geschichtlicher Überblick

1. Verkürzende und verlängernde Operationen

Schon seit langem wurde nach Möglichkeiten gesucht, zwei Extremitäten einander anzugleichen, die in ihrer Länge eine Diskrepanz aufweisen, sei es als Folge eines Unfalls oder einer Krankheit, sei es angeboren. Besonders dringlich schien diese Aufgabe, wenn es sich um Beine handelte; denn ein Arm, der im Vergleich zum anderen um ein paar Zentimeter verkürzt ist, behindert wenig oder zumindest bedeutend weniger als ein um einige Zentimeter verkürztes Bein.

Der erste in der Literatur veröffentlichte Eingriff zum Ausgleich von zwei ungleich langen Beinen stammt von RIZZOLI in Bologna. Als ein Patient mit einem um 7 cm zu kurzen Bein eine Fraktur der gesunden anderen Extremität erlitt, schiente er die beiden Bruchenden überstehend aneinander, dass jetzt beide Beine die gleiche Länge besaßen. Zwei Jahre später führte er eine regelrechte Verkürzungsosteotomie bei einem neunjährigen Mädchen durch, bei dem durch einen Unfall in der Kindheit das Wachstum des einen Beines zurückgeblieben war.

Auch RIZZOLIS Nachfolger, CODIVILLA, verkürzte ein Bein durch Osteotomie des Femur. Bedeutungsvoller ist jedoch, dass CODIVILLA eine zu kurze Tibia verlängerte; denn es gab genügend Einwände, wenn ein gesundes Bein verkürzt wurde, während die Möglichkeit, das im Wachstum zurückgebliebene Bein zu verlängern, als bedeutend vorteilhafter angesehen wurde. Früher hatte man Versuche gemacht, überstehende, nur teilweise vereinigte Frakturen neu zu brechen und regelrecht heilen zu lassen. Doch der Erfolg blieb aus, weil der Zug, der zur Extension an Haut und Weichteilen angebracht werden musste, diese erheblich schädigte. CODIVILLA beschritt deshalb einen anderen Weg. Er schlug einen Na-

gel in den Calcaneus und befestigte die erforderliche Zugkraft an den Nagel. Dadurch vermied er Schäden an Haut und Weichteilen und schuf so bessere Voraussetzungen für eine derartige Operation. Aber auch diese Methode hatte Nachteile, die von CODIVILLA besonders hervorgehoben wurden, als er 1904 in den USA über diese Form der Extensionsbehandlung berichtete. Weichteile, insbesondere Nerven und Gefässe, lassen sich nicht auf gleich einfache Weise wie der Knochen verlängern.

Als ein weiterer Schritt vorwärts sind die 1913 von MAGNUSON veröffentlichten Versuche zur Verlängerung des Femur durch eine Stufenschnittosteotomie anzuführen. Dabei stellte sich heraus, dass ein Zug von 14.5 kg mit sofort folgender Fixierung des Femur durch Elfenbeinschrauben genügte, um bei einem Hund eine Verlängerung des Femur um 0.6 cm bis 1.3 cm zu erreichen. In einer anderen Arbeit berichtet MAGNUSON von Operationen nach dieser Methode bei 14 Patienten.

Jedoch wurde diese Möglichkeit, einen Knochen zu verlängern, nicht allgemein bekannt; denn TAYLOR und SHANDS vertraten zur gleichen Zeit zu Recht die Meinung, es sei leichter, das längere Bein zu verkürzen als das kürzere zu verlängern. Ähnliche Veröffentlichungen stammen von CALVE und GALLAND (1918). Auch ABBOTT und SAUNDERS beschrieben 1936 eine verbesserte Technik, um ein Bein zu verlängern, und zwar wurde nach einer sehr sorgfältigen und ausgedehnten Zergliederung des Knochens mit Hilfe von vier Nägeln, die intramedullär befestigt waren, ein Zug angelegt, um eine Knochenverlängerung zu erhalten. Dabei war jedoch das Operationsrisiko ziemlich gross.

2. Eingriff in das epiphysäre Wachstum

Mit den bis jetzt beschriebenen Methoden sollte ein Längenausgleich durch unmittelbaren Eingriff am Kno-

chen bewirkt werden. Demgegenüber steht der Eingriff in das epiphysäre Wachstum als eine ganz andere Möglichkeit.

Schon seit den Versuchen, die HALES im Jahre 1727 machte, ist bekannt, dass das Längenwachstum der langen Röhrenknochen von den Epiphysenfugen ausgeht. HALES berichtete damals über ein Experiment, bei dem er den Knochen bei Kücken durch zwei Bohrlöcher im Schaft markiert hatte und nach zwei Monaten feststellen konnte, dass sich der Abstand der Bohrlöcher von den Epiphysenfugen um das Stück vergrößert hatte, um das der Knochen gewachsen war.

Heute wird das epiphysäre Wachstum der Röhrenknochen allgemein als Tatsache angesehen, wenn auch HELLSTADIUS 1950 Versuche an Tieren veröffentlichte und hierbei auf Grund seiner Ergebnisse zu einer abweichenden Ansicht gelangte. Auf diese Arbeit wird später eingegangen.

Gestützt auf die Kenntnisse von HALES hätte es nahe gelegen, das Wachstum der Knochen durch Eingriffe in das epiphysäre Wachstum zu beeinflussen. Jedoch erst v. LANGENBECK unternahm 1869 einen derartigen Versuch, um eine Stimulation zu erreichen. Dazu war er durch eine Beobachtung bei einem 72-jährigen Mann angeregt worden. Bei diesem Patienten, der im Alter von drei Jahren eine Osteomyelitis der Tibia gehabt hatte, wurde eine Überlänge dieses Knochens von 4.5 cm festgestellt. v. LANGENBECK war nun der Ansicht, dass die Osteomyelitis die Ursache für die Überlänge gesetzt habe. Er versuchte deshalb bei einem Hunde durch Einbringen eines Elfenbeinstiftes in das Femur eine künstliche Eiterung zu verursachen, die in gleicher Weise stimulierend wirken sollte, wie er es bei der Osteomyelitis seines Patienten gesehen hatte. Es kam jedoch bei seinem Versuchstier zu keiner Infektion. Die Wunde heilte primär und damit war der Versuch zunächst scheinbar gescheitert.

Indessen entdeckte v. LANGENBECK nach 15 Wochen bei der Sektion des Hundes auf der operierten Seite ein vermehrtes Wachstum des Femur und der Tibia um je 0.5 cm. Er nahm also an, dass der Elfenbeinstift als Fremdkörper eine verstärkte Durchblutung der betreffenden Extremität hervorgerufen und dadurch ein übermässiges Wachstum veranlasst hatte.

Weiterhin sind Versuche von MEISENBACH aus dem Jahre 1910 bekannt. Er versuchte durch Einbringen von verschiedenen Chemikalien und Staphylococcus aureus-Vaccine eine entzündliche Reaktion hervorzurufen, um dadurch eine Wachstumsstimulation zu erreichen. Die Versuche zeigten jedoch keinen Erfolg.

Anders liegen die Dinge hinsichtlich der Beeinflussung des Knochenwachstums durch Hemmung des epiphysären Wachstums. In dieser Hinsicht waren seit Einführung der Strahlen in die Diagnostik und in die Therapie am Ende des letzten Jahrhunderts Schädigungen - auch des Knochenwachstums durch die hohen Dosen, die damals zur Anwendung gelangten, bekannt geworden. Dies veranlassete PERTHES 1903 zu seinem ersten Versuch, das Knochenwachstum durch Strahlen experimentell zu schädigen. Er bestrahlte den linken Flügel von Eintagsküken mit zwölf Holzkechteinheiten 45 Minuten lang. Nach zwölf Tagen zeigte der den Strahlen ausgesetzte Flügel ein um 3 cm herabgesetztes Wachstum im Vergleich zur nicht bestrahlten rechten Seite.

Weitere Versuche von RECAMIER und TRIBONDEAU an Katzen und Hühnchen und von FÖRSTERLING an Kaninchen, Hunden und Ziegen folgten.

1910 wurde auf dem Berliner Kongress der Deutschen Röntgengesellschaft über Strahlenschädigungen des Knochens beim Menschen nach therapeutischer Bestrahlung wegen Hämangiom oder Lupus berichtet. Durch diese Berichte angeregt, versuchte man in den nächsten Jahren eine Zerstörung der Epiphysenfuge und damit eine Wachstumshemmung

zu erreichen. Diese Methode konnte sich jedoch nicht durchsetzen, da zu grosse Weichteilverletzungen als Folge der erforderlichen Höhe der Dosis auftraten. Ein Wendepunkt trat erst ein, als PHEMISLER im Jahre 1933 seine Versuche bekanntgab, das Epiphysenwachstum durch Epiphyseodese auszuschalten. Dadurch wurden neue Versuche angeregt und weitere Möglichkeiten durch völlig neue Verfahren gefunden.

3. Epiphysentransplantation

MURPHY äusserte 1912 folgende Meinung:

If the epiphysis has been destroyed the bone will not grow in length from an implant at the point of epiphyseal absence, unless an epiphysis is transplanted. I have not yet demonstrated that a transplanted epiphyseal line of young bone will become osteogenetic. In the next case that presents itself with an absent epiphysis, I shall take the upper or lower end of the tibia with its epiphysis and transplant it, because I feel that in young individuals it should become osteogenetic.

Die Möglichkeit einer Epiphysentransplantation mutet fast wie eine Utopie an und muss in der damaligen Zeit für unmöglich gegolten haben. Aber von diesem Gedanken angeregt, unternahm STRAUB einen Versuch zur Verwirklichung. Zugleich ist hierdurch eine dritte Möglichkeit der Längenänderung eines Röhrenknochens aufgezeigt. Neben Eingriffen am Knochenschaft und neben der Beeinflussung des epiphysären Wachstums könnte auch die Möglichkeit einer Epiphysentransplantation bestehen, um einen nicht mehr wachsenden Knochen erneut zum Weiterwachsen zu bringen.

Das Hauptgewicht der Längenänderung eines Knochens liegt jedoch in der Beeinflussung des epiphysären Wachstums.

C. Anatomie und Physiologie des wachsenden Knochens

1. Die Vorgänge an der Epiphysenfuge

Als erstes ist die Frage zu erörtern, wie das Längenwachstum eines Knochens physiologisch vonstatten geht.

Bei den Röhrenknochen unterscheidet man perichondrale und enchondrale Ossifikation. Der perichondrale Verknöcherungsprozess hat eine Verdickung des Knochens zur Folge, während das Längenwachstum auf der enchondralen Ossifikation an den Epiphysen beruht; denn der bei der perichondralen Ossifikation entstehende Knochenmantel um die Diaphyse lässt von hier aus ein Längenwachstum nicht mehr zu. Dagegen setzen die Epiphysenabschnitte nach Schluss des perichondralen Knochenmantels ihr rasches Dicken- und vor allem Längenwachstum fort (BARGMANN). Die Epiphysenenden, durch gleichmässige Verteilung der Knorpelzellen ausgezeichnet, gewinnen besonders in der Breite an Umfang. An der Stelle, an welcher die Epiphysen von den freien Rändern der perichondralen Schale eingefasst werden, scheint das Dickenwachstum behindert, während das Längenwachstum von den Epiphysenfugen ungestört erfolgen kann.

Bei kurzen Röhrenknochen treten Epiphysenkerne nur an einem Ende auf. Der Bildung epiphysärer Verkalkungskerne geht das Eindringen von Blutgefässen parallel. Diese wandern vom Perichondrium her in das Epiphysenzentrum ein. Aus dem sie begleitenden Mesenchym stammt das primäre Mark, das sich durch knorpelzerstörende und knochenbildende Tätigkeit auszeichnet. Mit der Ausdehnung der Epiphysenkerne so windet der Hyalinknorpel schliesslich bis auf eine schmale Zone, die am Ort der Gelenkverbindung mit einem benachbarten Skelettstück dauernd als Gelenknorpel erhalten bleibt, während sie nach der Diaphyse zu die nicht beständige Epiphysenfuge bildet. Das Wachstum der Epiphysenfuge schreitet voran, solange der Knorpel wächst und damit immer neues Mate-

rial zum Abbruch und Ersatz bereitstellt. Die Epiphysenfuge selbst stellt eine verhältnismässig dünne, in stetem Wachstum begriffene Hyalinknorpelplatte dar, welche gleichzeitig von der epiphysären und diaphysären Markhöhle her zerstört wird. Die sich teilenden Zellen des Hyalinknorpels ordnen sich zu annähernd parallelen Reihen oder Säulen, wobei sie sich vergrössern und gleichzeitig abplatten. Dementsprechend tritt uns die Interzellulärsubstanz des Knorpels, nun als Säulen- oder Reihenknorpel bezeichnet, im Schnitt in der Gestalt längsverlaufender Balken entgegen. Mit der Annäherung an die Markhöhle nehmen die Knorpelzellen erheblich an Umfang zu. Die Knorpelhöhlen werden zu blasigen Räumen aufgetrieben, die zwischen ihnen befindliche Grundsubstanz verkalkt. Die Vermehrung der Mitochondrien, die Ausdehnung des Golgiapparats und schliesslich die Zunahme der Lipoidablagerungen im Zytoplasma der Knorpelzellen sind wohl als Ausdruck gesteigerter Aktivität und nicht der Katabiose zu werten. Die der Markhöhle nächstgelegenen Knorpelhöhlchen werden durch das primäre Knochenmark eröffnet (Eröffnungszone). An ihr kann man also mikroskopisch die Zone der beginnenden Wucherung aus ruhendem Knorpel, die Zone der Knorpelzellensäulen, die Zone der hypertrophischen Knorpelzellen und die Verkalkungszone vom Epiphysenkern nach der Diaphyse zu unterscheiden.

Das Abgewogensein von Wachstum und Abbau der Fuge sowie der Knochenablagerung auf den Knochenresten bestimmt das harmonische Längenwachstum der Knochen. Die schliessliche Durchbrechung der Epiphysenfuge und ihr Ersatz durch Knochengewebe bedeuten den Abschluss des Längenwachstums, der im 20. (weiblich) bzw. 23. (männlich) Lebensjahr erfolgt.

2. Einfluss der physiologischen Beanspruchung und der Ernährung auf die Entwicklung des Knochens.

Weiterhin müssen bei einem wachsenden Knochen verschie-

dene Voraussetzungen erfüllt sein, damit die Vorgänge an der Epiphysenfuge ungestört ablaufen können. In erster Linie muss der Knochen unter physiologischer Belastung stehen; denn bei extremer Schonung kommt es zur Inaktivitätsatrophie. Dabei ist allerdings schwer zu beurteilen, inwieweit Änderungen von Druck- und Zugkräften ausschlaggebend für das normale Wachstum sind, da bei einer angelegten Zugkraft eine entgegengesetzte Druckkraft entsteht und umgekehrt (KÜNTSCHER).

In gleicher Weise muss eine optimale Ernährung der Epiphysenknorpelzellen gewährleistet sein, d.h., die Blutzufuhr darf nicht durch irgendwelche pathologische Veränderungen herabgesetzt werden. Dagegen scheint eine Erhöhung des Serumspiegels an Calcium, Phosphat und anderen Mineralien ohne Wirkung zu sein; denn die Konzentration dieser Mineralien an den Epiphysenfugen ist in jedem Fall eine andere, als sie normalerweise im Serum selbst ist (SCHMITT).

In diesem Zusammenhange soll bemerkt werden, dass die Mineralisation des Knochens durch die Adsorption von Phosphaten eingeleitet wird, die vom Polymerisationsgrad neutraler Mucopolysacchariden abhängig ist (EGGER). Die Calciumphosphatausfällung wiederum hängt vom Sättigungsgrad der Gewebsflüssigkeit ab, die Kristallbildung und -bindung von der katalytischen Wirkung der kollagenen Fasern.

3. Die humerale Steuerung des Knochenwachstums

Schliesslich ist für das Knochenwachstum die humerale Steuerung von grosser Bedeutung; für die Epiphysenfugen vor allem die Inkrete der Hypophyse, Nebennierenrinde, Schilddrüse und der Keimdrüsen.

a) Somatotropes Hormon

Die am frühesten bekannte Funktion der Hypophyse war ihr Einfluss auf das Körperwachstum (LEUTHARDT). Ein

Hormon, das aus Rinderhypophysen in reiner Form dargestellt werden konnte, ist das sogenannte somatotrope Hormon (STH). Eine dauernde Injektion dieses Hormons ruft bei der Ratte verstärktes Wachstum in der Form von Riesenwuchs hervor. Besonders gut spricht die hypophysektomierte Ratte auf STH an. Das ist ein Beweis dafür, dass in der Hypophyse noch andere Hormone gebildet werden, die eine dem STH antagonistische Wirkung haben.

Der Hauptangriffspunkt des STH scheint an der Knorpel-Knochengrenze zu liegen; es regt die Chondrogenese an. Diese Wirkung ist zeitlich unbegrenzt; denn STH kann auch noch nach einjähriger Wachstumspause infolge von Hypophysektomie das Wachstum wieder einleiten und dann in seiner Wirkung durch gleichzeitige Applikation von Testosteron, Desoxycorticosteron als Mineralocorticoid oder auch durch Thyroxin verstärkt werden (WHITIER und WATSON)

Bei hypophysektomierten Ratten, die mit STH substituiert wurden, zeigte das Skelett im wesentlichen trotz des Riesenwuchses entsprechend proportioniertes Wachstum wie bei normalen Tieren. Allerdings traten an Schädel, Thorax und Becken ein disproportioniertes, verstärktes Wachstum auf. An anderen Stellen fand sich vermehrtes Dickenwachstum. Die Tibia und die Scapula waren im Verhältnis zur Körperlänge zu lang und die Tuberositas deltoidea sehr prominent. Die Zusammenhänge sind nicht klar; anscheinend sprechen die verschiedenen Knochen unterschiedlich auf STH an (ASLING und EVANS). Zur Klärung dieser Frage müssten weitere Versuche mit vollständiger Substitution von ACTH, thyretropem Hormon und Geschlechtshormonen gemacht werden.

Ausserdem ist für die Wirkung von STH eine starke Stickstoffretention mit einer Steigerung des Eiweissansatzes charakteristisch. Die diabetogene Wirkung des STH (Steigerung des Kohlehydratstoffwechsels und Erhö-

hung des Blutzuckerspiegels) steht in direkter Beziehung zur Wachstumswirkung. Nach YOUNG gehen diese beiden Wirkungen immer parallel.

Weiterhin ist festgestellt worden, dass STH in allen Geweben, besonders aber im Stützgewebe, eine Substanzvermehrung fördert. So findet man bei Akromegalie, die bei Überproduktion des Wachstumshormons im Erwachsenenalter auftritt, eine starke Verdichtung der Knochenstruktur, bedingt durch den Abbau an den Knochenbälkchen.

Schliesslich erscheint das STH durch eine Erhöhung des Serumgehalts an alkalischer Phosphatase zu wirken. Die alkalische Phosphatase bewirkt ihrerseits eine Aktivierung der Phosphorylase, diese wiederum bewerkstelligt den Abbau des Glycogens zu Glucose-1-Phosphat. Andererseits lässt sich nachweisen, dass der Gehalt der Osteoblasten an Glycogen während der Verkalkung abnimmt. Durch den Abbau des Glycogens in den Osteoblasten scheint also die Verkalkung zuzunehmen. Ausserdem ist die alkalische Phosphatase nötig zur Bildung des Grundgerüsts bei der Eiweissynthese und demzufolge bei der Knochenmatrix; denn sie greift in den Zellkernstoffwechsel ein, indem sie den Nukleinsäuren- und Eiweissgehalt der Zellen erhöht (WHITHER und WATSON).

Die Calciumphosphatausscheidung ist als Folge des verstärkten Knochenanbaus unter STH-Wirkung vermindert.

b) Adreno-corticotropes Hormon und Nebennierenrinden-Hormone

Entgegengesetzt wirkt das adreno-corticotrope Hormon (ACTH). Es vermindert jegliche proliferative Zellaktivität und senkt den Serumgehalt an alkalischer Phosphatase. Die eiweissabbauende Eigenschaft des ACTH hat eine nachteilige Wirkung auf die mechanische Leistungsfähigkeit des Knochens.

Die Mineralocorticoide entsprechen in ihrer Wirkungsweise derjenigen des STH, während die Glucocorticoide

mit der ACTH-Wirkung identisch sind (HELMER und STUDER). Nach LAYTON kommt es unter Cortison zu einer Störung des Hyaluronsäureaufbaus in der Grundsubstanz und zu einer Hemmung der Hyaluronidase. Dies führt zu einer Verminderung der Permeabilität und zu einer Verlangsamung der Diffusion, was ein verzögertes Wachstum auch an der Epiphyse zur Folge hat. Bekannt ist der zum Teil hochgradige Minderwuchs im Kindesalter, wenn eine langanhaltende und hochdosierte Steroidtherapie nötig ist oder wenn der selten im Kindesalter vorkommende Morbus Cushing nicht behandelt wird.

c) Thyroxin

Das Schilddrüsenhormon ist im Gegensatz zum STH kein Wachstumshormon für die Epiphyse sondern ein Reifungsfaktor. Kombinierte Hypophysektomie und Thyreodektomie haben keine Störung in der Epiphysenstruktur zur Folge.

Beim Kretinismus und beim Myxödem des Kindes findet sich eine allgemeine Ausreifungsstörung, die sich aus einer Wachstumsstörung des Knochens und einer Störung der diaphysären und epiphysären Verknöcherung zusammensetzt. Andererseits führt eine Thyreotoxikose zu einem verstärkten Längenwachstum und demzufolge zu vorzeitigem Epiphysenschluss; denn Thyroxin fördert die enchondrale Ossifikation, während Schilddrüsenhormonmangel sie verzögert und eine vermehrte Verkalkung des Skeletts bewirkt. Kaliumjodid, das die Schilddrüse stimuliert, übt auch einen Wachstumsreiz auf den Knorpel aus, der noch stärker ist als jener der Schilddrüsensubstanz. Hierbei ist jedoch nicht zu vergessen, dass Thyroxin nur insofern eine stimulierende Wirkung ausübt, als es die Wirkung des Wachstumshormons verstärkt. Das Schilddrüsenhormon schafft die Bedingungen für die Wirksamkeit des STH (LEUTHARDT). So wurde bei Tierversuchen festgestellt, dass das ausgewachsene Tier nicht mehr auf STH reagiert. Dagegen führt die Entfernung der Schilddrüse beim jungen Tier zu einer

starken Verzögerung des Wachstums mit starken Störungen der Verknöcherung.

d) Die weiblichen Keimdrüsenhormone

Die Östrogene bewirken eine verminderte Bildung der organischen Knochenmatrix. Die offensichtliche Zunahme des Aschengehalts bei Versuchstieren nach Östrogenmedikation geht eher auf eine relative Zunahme des anorganischen Gehalts im Verhältnis zu der verminderten organischen Matrix als auf eine absolute Zunahme zurück. Diese Interpretation scheint die einzige zu sein, die die bio-chemischen Veränderungen in den langen Knochen mit der Hemmung des Längenwachstums, das durch Östrogene verursacht wird, in einen Zusammenhang bringt; denn es besteht eine nahe Beziehung zwischen einem vermehrten Mineralgehalt des Knochens und der Hemmung des Längenwachstums (SILBERBERG und SILBERBERG).

Durch klinische Versuche weiss man, dass durch Östrogene die Calcium- und Phosphatausscheidung vermindert wird. Langdauernde Gaben von Follikelhormon führen zu Hyperostosen, Einengung der Markhöhle und sekundärer Anämie. Am jugendlichen Knochen bremsen Östrogene das Wachstum und führen zu frühzeitigem Epiphysenschluss. Auf der anderen Seite aktivieren die Östrogene Acetylcholin, was seinerseits gefässerweiternd wirkt. Bei lokaler Applikation von Östrogenen in Epiphysennähe lassen sich deshalb auch andere Effekte nachweisen. Progesteron scheint auf die Skelettentwicklung keinen Einfluss zu nehmen.

e) Die männlichen Keimdrüsenhormone

Die auf Androgene zurückzuführende Wachstumssteigerung ist offensichtlich nur auf vermehrte Stickstoffretention, die durch diese Hormone bewirkt wird, zurückzuführen (KOCHAKIAN und MURLIN, KERYON et al.). Ist noch Wachstumsvermögen vorhanden, so kann die Stickstoffretention sowohl die Proliferation und die Hypertrophie

des Knorpels als auch das Knochenwachstum stimulieren. Der wachstumshemmende Effekt von grossen Dosen des Hormons lässt sich auf die Hemmung der Hypophyse durch Androgene im Sinne der negativen Rückkoppelung zurückführen. Unter grossen Testosterongaben kommt es ebenso wie bei Östrogenen zu einer Verminderung der Calcium- und Phosphatausscheidung im Harn. Nach ABELS, YOUNG, BUTLER und TALBOT wird die Osteoblastentätigkeit durch Androgene gesteigert; Testosteron vermehrt ausserdem die Durchblutung und verursacht eine Kräftigung der Gefässwände.

Die Kastration mit Ausfall der in den Testes gebildeten Androgenen bewirkt dagegen eine Verbreiterung der Wachstumszone, besonders der Säulenknorpelzone und der Zone des quellenden Knorpels. Dadurch kommt es zu gesteigertem Längenwachstum. Der Grund ist in einer verstärkten Aktivität des Hypophysenvorderlappens zu sehen, wenn der bremsende Effekt der Androgene auf die Hypophyse ausfällt. Ausserdem kommt es zu einem Ausfall der Reifewirkung des Testosterons. Jedoch lassen die vermehrten Mitosen der Basalzzone der Epiphysenfuge nach einiger Zeit nach, da sich die STH-Wirkung auf die Wachstumsfuge ohne den anabolen Einfluss des Testosterons erschöpft und es somit zu einer Abnahme der Osteoblastentätigkeit kommt.

4. Einfluss von Vitaminen auf das Knochenwachstum

a) Vitamin A

Vitamin A-Mangel führt nach Versuchen, die von MELLANBY an Hunden durchgeführt wurden, zu einer ungewöhnlichen Knochenbildung im inneren Gehörgang, was auf eine abnorme Aktivität von Osteoblasten zurückzuführen ist. Andererseits kommt es durch Mangel an diesem Vitamin zu einem übermässigen Wachstum, was auf fehlende oder unvollkommene Resorption zurückzuführen ist. Vitamin A

scheint demzufolge in spezifischer Weise eine Kontrolle über die Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten auszuüben. Es ist jedoch unbekannt, auf welche Weise dies geschieht.

Nach STRAUSS, WOLBACH, RODAHL kommt es bei Vitamin A-Überdosierung zu einer Reduzierung der Epiphysenfugenbreite, die auf eine fortwährende Erosion der hypertropischen Knorpelzellzone ohne eine kompensatorische Zellvermehrung in der proliferativen Knorpelzellzone zurückzuführen ist. Beim Meerschweinchen führt eine genügend grosse Dosis an Vitamin A zu vorzeitigem Epiphysenschluss.

WOLBACH glaubt, dass die Skelettschädigungen nach Vitamin A-Überdosierung hauptsächlich auf eine Beeinflussung der Epiphysenknorpelzellen in ihrer Funktion der Organisation der Knochenneubildung zurückzuführen ist. Beim Menschen sieht man eine leichte Schwellung der Gelenke, ausserdem im Röntgenbild eine leichte Hyperostosis in Knochenschaftsmitte.

BAIR beschrieb 1951 einen Fall, bei dem die Schädelknochen in ihrer Entwicklung gehemmt waren. Serumcalcium- und Serumphosphatwerte sind gewöhnlich normal, während der Gehalt des Serums an alkalischer Phosphatase etwas erhöht erscheint.

b) Vitamin C

Vitamin C-Mangel, der in extremen Fällen zu Skorbut führt, verursacht eine Störung in der Bildung der interzellulären Substanz. Störungen in der Knochenbildung gehen also auf eine mangelhafte Bildung der organischen Matrix zurück. Gleichzeitig ist hier die respiratorische Aktivität der Zellen herabgesetzt (BOURNE). Obwohl, wie es scheint, eine Verminderung der Phosphataeseaktivität vorliegt, ist sie wohl nicht die Ursache der Abnahme der respiratorischen Aktivität. Diese Abnahme ist vielmehr auf den verminderten Gehalt an Matrixsubstanz zurückzuführen; denn unter Cortison kommt es ebenfalls

zu einer Abnahme des Chondroitinsulfats als wichtigstem Bestandteil der Matrix wie bei Vitamin C-Mangel, obwohl hierbei die respiratorische Aktivität gesteigert ist.

c) Vitamin D

Nach der klassischen Anschauung fördert das Vitamin D die Resorption des Calciums aus dem Darm. Die mangelnde Verkalkung des Skeletts, die ein charakteristisches Kennzeichen der Rachitis ist, hat zu einem wesentlichen Teil ihre Ursache in der ungenügenden Zufuhr der Knochenmineralien (LEUTHARDT). Bei Vitamin D-Mangel sind Calcium- und Phosphatspiegel im Serum erniedrigt. Nach neueren Untersuchungen führt ein Vitamin D-Mangel zu einer vermehrten Ausscheidung von Calcium und Phosphat in den Faeces. Wird Vitamin D in genügenden Dosen gegeben, so wird diese Abnormität ausgeglichen. Daraus folgt, dass die Gegenwart von Vitamin D entweder eine vermehrte Absorption von Calcium und Phosphat aus dem Darmtrakt bewirkt oder dass es die Rückausscheidung in den Darmkanal verhindert. Diese Wirkung des Vitamins D kann mit dem Schlagwort einer vermehrten Nettoabsorption zum Ausdruck gebracht werden (HARRIS).

Nach Untersuchungen von ZUCKER und LAFERRE kann Vitamin D unter gewissen Voraussetzungen auch den p_H des Darminhalts herabsetzen. Dies hat eine stärkere Löslichkeit von Calcium und Phosphat zur Folge und führt demnach zur Erhöhung ihrer Nettoabsorption. Jedoch fehlen genauere Erklärungen.

Eine Beeinflussung der Konzentration von Hormonen und Vitaminen im Serum kann zwar nie eine lokale Wirkung an einer Extremität zur Folge haben. Dennoch wurde die Wirkungsweise dieser Faktoren, soweit sie heute bekannt sind, erwähnt, da die Möglichkeit bestehen könnte, ein Hormon oder ein Vitamin lokal zu applizieren, um eine zu kurze Extremität in ihrem Wachstum anzuregen.

Versuche dieser Art sind jedoch bis jetzt noch nicht unternommen worden.

Hemmung und Stimulation

Nach TAYLOR kann jedes Trauma und jede Erkrankung an den Extremitäten die Ursache von Über- oder Unterwuchs sein. Da man unter Trauma jeglichen künstlichen Eingriff, der mehr als eine physiologische Beanspruchung des Knochens hervorruft, verstehen kann, sind die Möglichkeiten, mit denen man das Wachstum eines Knochens zu beeinflussen sucht, ungeheuer vielseitig. Sie reichen von operativen Eingriffen mit Einbringen von körperfremden Substanzen in die Markhöhle oder in Epiphysennähe über künstliche Vaskularisation und Anastomosenbildung bis zur Anwendung von elektromagnetischen Wellen in Form von Wärmestrahlen, Kurzwellentherapie, UK- und Röntgenbestrahlung.

D. Hemmung

Die Hemmung des epiphysären Knochenwachstums kann als Krankheitsfolge auftreten oder im Tiorexperiment durch operative Eingriffe erreicht werden. Durch die experimentellen Ergebnisse gelangte man zu neuen Verfahren der Wachstumshemmung, die schliesslich auch beim Menschen zur Anwendung gelangten, um eine deformierte Extremität zu normalisieren oder ein zu langes Bein dem anderen anzugleichen.

I. Allgemeine Ursachen der Wachstumshemmung beim Menschen (als Krankheits- oder Unfallfolge)

Bei den Schädigungen, die zu einer Wachstumshemmung beim Menschen führen, kann man unterscheiden (LERNERFELDT):

- a) Verletzungen des proliferativen Knorpels, die durch eine Kontusion oder Distorsion zustande kommen,
- b) traumatisch bedingte Epiphysenlockerungen und Epiphysenlösungen,
- c) Störungen in der Gefässversorgung, die durch unwertige Ernährung des Epiphysenknorpels zu dessen Schädigung führen,

d) Infektionen,

e) angelegene Hypoplasien.

ad a) Zu einer Schädigung des Epiphysenknorpels kann es durch operative Verletzungen oder bei Anlegen einer Extension zur Frakturbehandlung kommen. TITZE berichtet über vier Fälle, bei denen ein Extensionsdraht durch direkte mechanische Verletzung eine Wachstums-
hemmung verursachte, da die Epiphysenfuge vorzeitig verknöcherte. Nach SAILER verkalkt zuerst die Grund-
substanz der Zone der hypertrophischen Knorpelzellen, ausserdem kommt es vom Markraum her zu einer Einwucherung von Gefässen, die die Knorpelzellkapseln sprengen und so die physiologischen Vorgänge an der Fuge stören. Auch Geburtsschädigungen, die zu einer Epiphysenverletzung, besonders der des Humerus, führen, sind bekannt.

Epiphysenfrakturen sollten nach einer Verzögerung von zwei Wochen, auch bei beträchtlicher Verschiebung, nicht mehr behandelt werden. Die Wachstumszellen verlagern sich zusammen mit der Epiphyse, und mit weiterem Wachstum wird die Fehlstellung kleiner (BLOUNT). Ist durch die Schädigung der Fuge bereits eine Deformierung eingetreten, z.B. ein Pes varus, so ist die supramalleolare Osteotomie der Tibia mit schräger Osteotomie der Fibula nicht zu empfehlen (GIULIANI), da sich die Deformierung wieder einstellt. Besser ist dann eine quere, korrigierende Osteotomie sowohl der Tibia als auch der Fibula. In neuerer Zeit wird die U-Klammerung nach BLOUNT mit sehr guten Resultaten angewandt.

ad b) Bei traumatisch bedingten Epiphysenlösungen, die gut reponiert wurden, kommt es im allgemeinen nicht zu einer Wachstums-
hemmung. Diese tritt nach LODES erst bei Hinzukommen von komplikationen auf: Es muss neben der Epiphysenlösung eine Schädigung des Fugenknorpels oder der Metaphyse eingetreten sein, oder es muss zu einer Infektion kommen.

Ausser der traumatischen Auslösung scheint die Epiphyseolyse auch eine hormonelle Grundlage zu haben. Die Hypothese, dass die Epiphysenlösung durch präpuberale Hormonstörungen mitbedingt ist, scheint durch das Vorkommen bei *Dystrophia adiposo-genitalis*, *ennuchoiden* Typen und puberalem Riesenwuchs sowie durch Bestimmungen des in diesen Fällen erhöhten Wachstumshormonspiegels bestätigt zu werden (TAILLARD).

ad c) Nach HARSIA lassen sich Verlangsamungen des Epiphysenwachstums, die durch Infektionen, Tumoren und Abnormalitäten der Gefässversorgung verursacht sind, unterscheiden. Vermutlich ist die Verzögerung des Wachstums, wie sie bei einseitiger Erkrankung einer Extremität, z.B. durch *Poliomyelitis*, auftritt, hierher zu rechnen, da die nervalen Störungen, die sich äusserlich sichtbar an der Lähmung äussern, zu einem Ausfall der Muskelkraft und zu einer Minderdurchblutung der ganzen Extremität führen. Der Wegfall von Belastung und die Abnahme in der Gefässversorgung führen zu einer Wachstumshemmung, die sich auch in der Abnahme des Epiphysendurchmessers zeigt.

ad d) COCKSHOTT berichtet über entzündliche Knochenerkrankungen, die zu vorzeitigem Epiphysenschluss führen. Diese kommen bei Sichelzellanämien in Nigeria vor, wo durch gleichzeitige Entzündung eine Thrombose in den Diaphysengefässen auftritt, die das Zentrum der Epiphysen versorgt. Röntgenologisch sind dabei spitzkonige Epiphysen zu beobachten. Auch bei Pockenerkrankungen, *Framboesia*, *Histioplasmose Duboisii*, *Aktinomykose* und anderen Pilzkrankungen kann es zu einer Ostitis kommen, die zu vorzeitigem Epiphysenschluss mit verkürzten und plumpen Knochen führt.

Ausser den erwähnten Ursachen für eine Epiphysenschädigung scheint es auch ganz selten nach einfachen Frakturen zu einer Wachstumshemmung zu kommen. MORTON und STARR berichten über zwei Fälle, bei denen es nach Frak-

tur des unteren Tibiadrittels zu vorzeitigem Schluss des anterioren Teils der Tibiaepiphyse kam, ohne dass eine sichtbare Verletzung derselben vorgelegen hätte. Bei einem elfjährigen Mädchen bildete sich eine Überstreckung des Kniegelenks bis schliesslich 30 Grad aus mit gleichzeitigem Genu valgum von 12 Grad (bei der anderen Seite physiologisch 5 Grad). Das Bein zeigte eine Verkürzung von 2.5 cm. Auch BLOUNT berichtet von Epiphysenfugenschädigungen nach Tibiafrakturen. Diese können sich sowohl in einer Wachstumsbeschleunigung als auch in einer Verzögerung äussern und verursachen in jedem Falle eine Winkeldeformität.

II. Arteficielle Wachstumshemmung

1. definitiv

a) Wachstumshemmung nach Bestrahlung

Im weiteren Sinne kann man zu Wachstumshemmungen, die durch Krankheit aufgetreten sind, auch diejenigen rechnen, die durch epiphysäre Schädigungen infolge Bestrahlungen bei Hämangiomen, Nävuscarcinomen, Hauttuberkulose und ähnlichem auftreten, wie schon oben erwähnt. In der Literatur finden sich zahlreiche Angaben über derartige Beeinträchtigungen des Wachstums. HAHN, GOEBEL, STORDEUR, GRASSEMAN, HUECK und SPLESS, WEISS und GREGL, STEVENS, FRANTZ und in jüngster Zeit (1960) GAUWERKY berichten über derartige Fälle.

GAUWERKY fasst die Beobachtungen, die er bei seinen wegen Hämangiom bestrahlten Fällen gemacht hat, in folgenden Punkten zusammen:

1. Bei bestrahlten Hämangiomen im Epiphysenbereich liegt der Prozentsatz der Schädigung bei 4%. Dabei spielt es keine Rolle, ob Radium- oder Röntgenstrahlen zur Anwendung gelangten.
2. Das Ausmass des Schädigungseffektes am wachsenden Knochen kann als abhängig von der Höhe der im wachs-

tumsgebiet wirksam gewordenen Strahlendosis erkannt werden. Da die Herddosis am Knochen selbst nicht genau festzustellen ist, lassen sich keine genauen Gesetze bzw. Beziehungen zur Strahlenhöhe, zumindest zur Zeit noch nicht, festlegen.

3. Das Ausmass der Wachstumsschädigung ist auch von dem den Strahlen ausgesetzten anatomischen Volumen abhängig.
4. Ebenso findet sich eine Abhängigkeit der Schädigung von der Lokalisation. Hierbei ist nicht nur von Bedeutung, ob die betreffende Epiphyse überhaupt im Strahlengang lag, sondern auch, um welche Epiphyse es sich handelte, da die verschiedenen Epiphysen in Bezug auf das Wachstum nicht gleichwertig sind. So sind z.B. die Folgen bei Bestrahlung der distalen Radiusepiphyse schwerwiegender, als es die bei den Epiphysen im Ellbogen- oder Schultergelenkbereich ist.
5. Die grossen Gelenke (Kniegelenke) sind keiner einheitlichen Strahlenschädigung ausgesetzt, da es hier durch die Grösse des Gelenks zu einer inhomogenen Bestrahlung seiner einzelnen Teile kommt. So kann es zu ungleichmässigem Wachstum der verschiedenen Epiphysenanteile kommen, die sich an einer Abschrägung oder bogenförmigen Gestalt der Gelenkflächen zeigt.
6. Das Ausmass der durch die Bestrahlung erhaltenen Knochenwachstumsschädigung ist ausserdem von dem zur Zeit der Bestrahlung schon erreichten Längenwachstum abhängig. Jedoch fehlen zu diesem Punkte Erfahrungen beim Menschen, da die Bestrahlung wegen Hämangiom in den ersten Lebensjahren erfolgt.
7. Der strahlenbiologische Effekt der Störung des Knochenlängenwachstums ist abhängig vom Zeitfaktor, d.h. bei Unterteilung und Verteilung der Gesamtstrahlendosis ist ein geringerer schädigender Effekt zu beobachten.
8. Die charakteristischen Störungen im Mineralstoffwechsel sind zwischen dem 5. und 15. Lebensjahre nachzuweisen und zwar findet sich eine auffällige kalkdicke der

Epiphysenfugen. Nach dem 15. Lebensjahr ist regelmässig das Auftreten einer Osteoporose zu beobachten, die auf eine Störung der Phosphataufnahme zurückzuführen ist, wie HEVESY mit radioaktivem Phosphor nachweisen konnte.

9. Morphologische Veränderungen zeigen sich bei besonders starker Beanspruchung des strahlengeschädigten Knochengebietes.

Es ist nicht eindeutig geklärt, warum es nur bei einem kleinen Prozentsatz der bestrahlten Patienten zu einer Wachstumsschädigung kommt. Bekannt ist die Tatsache, dass die Strahlendosis für den gleichen Effekt grösser sein muss, wenn im betreffenden zu bestrahlenden Gebiet eine Nervenlähmung vorhanden ist. Nach KLEPP ist die Toleranz des Knochengewebes abhängig von der Toleranz des Bindegewebes, da zunächst Endost, Periost und Perichondrium in Mitleidenschaft gezogen werden. Vielleicht führen auch erst kombinierte Schädigungen zu einer Wachstumsverminderung, d.h. es muss zu der Strahlenschädigung noch eine andere Schädigung hinzukommen. Dies lässt sich nach der Feststellung von FLASKAMP vermuten, der eine Kiefernekrose erst beobachtete, wenn neben der Bestrahlung eine gleichzeitige Infektion desselben Knochens bestand.

Andere Autoren (BAENSCH, BADE, KÜNTSCHER) führen die Knochennekrose nach Bestrahlung auf eine gestörte Blutzirkulation zurück. ZÖLLNER, DAHL, ZWERG, HETZLAR vermuten eine direkte Schädigung der Osteoblasten und Osteoclasten durch die Strahlen, was der Beobachtung von GÜNSEL nahekommt, der bei bestrahlten Albinoratten zunächst Schäden der Zellen, die der Vermehrung, Zellregeneration und dem Zellennachschub im Epiphysenbereich dienen, bemerkte. REGAUD ist der Ansicht, dass das Calcium im Knochen zu einem Emmissionsort für Sekundärstrahlen wird und so die auslösende Schädigung von Fortbestand ist.

Um Epiphysenwachstumsstörungen zu vermeiden, müsste die angewandte Dosis unter derjenigen liegen, die die Epiphysenfuge in ihrer Tätigkeit beeinträchtigt. BIS-GARD und HUNT kämen nach Versuchen an Kaninchen zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Bestrahlung der langen Röhrenknochen unter Schutz der Epiphysengegenden bis zu Einzeldosen von 1540 r haben keine Wachstumsstörung zur Folge.
2. Wird der Knochen in seiner ganzen Länge einer Strahlendosis von 200 bis 300 r ausgesetzt, so erfolgt ebenfalls keine Wachstumsstörung. Jedoch zeigt das histologische Bild das Auftreten von angeschwollenen Knorpelzellen, unregelmässige Anordnung des Säulenknorpels und eine nicht gleichmässige Dicke des Epiphysenknorpels.
3. 160 bis 170 Tage nach der Belastung des Epiphysenknorpels mit 400 r kommt es zu einer Verkürzung um 5 mm, wobei der Epiphysenknorpel eine ausgeprägte Unregelmässigkeit in der Dicke zeigt.
4. Mit steigenden Dosen wird die Wachstumshemmung stärker.
5. Fraktionierte Bestrahlung mit jeweiliger zwei - bis siebentägiger Unterbrechung bei gleicher Gesamtdosis (1540 r) zeigte eine weit geringere Wachstumshemmung (nur 5 mm statt 18 mm).

BARR, LINLEY und GALL untersuchten den Effekt von Röntgenstrahlen auf das epiphysäre Wachstum bei Albinoratten. Sie fanden bei je einer Gruppe von 30, 90 und 180 Tage alten Tieren, bei denen ein Kniegelenk den Strahlen ausgesetzt wurde, im histologischen und röntgenologischen Bild folgendes:

Die Epiphysenfuge ist ein sehr röntgensensibles Gewebe. Es rufen hervor: Dosen von 665 r bis 1165 r verschieden starke histologische Veränderungen, Dosen von 1335 r bis 1800 r sehr starke Beschädigungen, die durch Unterbrechung der Knorpelzellsäulen und Zerstörung der Chon-

drocyten gekennzeichnet sind. Andere Gewebe im bestrahlten Gebiet zeigen nur unbedeutende Veränderungen. Sorgfältige Messungen des Längenwachstums der Tibia nach der Bestrahlung zeigen, dass die gebrauchten Dosen (665 r bis 1800 r) alle eine Verlangsamung des Knochenwachstums nach sich ziehen und dass die Verlangsamung ungefähr der Höhe der Bestrahlungsdosis parallel geht. Die grösseren Dosen von 1335 r bis 1800 r scheinen im wesentlichen einen kompletten Wachstumsstop der bestrahlten Epiphysenfugen hervorzurufen.

Histologisch sieht man zwei Tage nach einer Bestrahlung mit 2000 r (BARNHARD und GEYER) eine sklerosierte Zone in der Fuge, der Wachstumsstillstand folgt.

HULTH und WESTERBORN bestrahlten junge Ratten mit unterschiedlichen Dosen. Sie fanden bis zu einer Strahlendosis von 650 r eine Wachstumsverzögerung, bei grösseren Dosen (bis zu 1335 r) einen Wachstumsstillstand mit vorzeitigem Epiphysenschluss. Röntgenologisch liess sich die Strahlenwirkung frühestens nach 48 Stunden in Form eines hellen metaphysären Querbandes entlang dem Epiphysenknorpel nachweisen. Später wurde diese Aufhellung durch ein sehr schattendichtes metaphysäres Querband abgelöst.

Aus diesen Ergebnissen folgt für die therapeutische Anwendung beim Kinde, dass die Epiphysenfugen möglichst nicht im direkten Strahlengange liegen sollten. Der Knorpel kann mit 1500 r bei 0.5 A Einheiten bestrahlt werden, ohne dass es hierbei durch die Sekundärstrahlung zu einer Wachstumshemmung kommt (BISGARD und HUNT). Ausserdem ist eine fraktionierte Bestrahlung einer einmaligen Bestrahlung in jedem Falle vorzuziehen.

Aus den bisherigen Ausführungen ist ersichtlich, dass die Hemmung des epiphysären Wachstums durch Röntgenstrahlung seit langer Zeit bekannt ist. So musste die Folgerung naheliegen, ob sich nicht auch Strahler als Therapie bei Winkelderformitäten oder zum Erreichen eines gewünschten Epiphysenschlusses anwenden lassen. In diesem Zusammenhange berichtet SPANGLER über drei Fälle, bei

denen durch Anwendung von Röntgenstrahlen ein Epiphysenschluss bewirkt werden sollte. Beim ersten Patienten wurden insgesamt 2650 r in vier aufeinander folgenden Tagen gegeben. Der zweite Patient erhielt 4300 r in verteilten Dosen. Bei beiden kam es zum erwünschten Epiphysenschluss, während beim dritten Patienten mit einer Dosis von 1922 r und einer zweiten Dosis von 672 r sechs Monate später kein Abnehmen oder Sistieren des Wachstums beobachtet wurde. Es scheint also erst eine Dosis, die um 5000 r liegt und innerhalb kürzester Zeit gegeben wird, zum sicheren Epiphysenschluss zu führen.

Auch BARR und seine Schüler versuchten bei Kindern, das Knochenwachstum durch Röntgenstrahlen abzuschwächen. Jedoch wurde diese Methode verlassen, da sie in ihrer Anwendung zu unsicher ist und die grosse Gefahr von Weichteilschädigung mit sich bringt.

b) Wachstumsheimmung durch Ultraschall

Schädlicher noch als Röntgenbestrahlung ist für das Knochenwachstum eine Ultraschallbelastung. Die Wirkung tritt hier langsamer, dafür aber um so nachhaltiger in Erscheinung. AL FOREST und andere fanden unter Ultraschall eine erhöhte Temperatur des umgebenden Gewebes, was vor allem eine Epiphysenfugenschädigung mit deren vorzeitiger Verknöcherung und dadurch bedingten Wachstumsstillstand nach sich zog.

Von JUNE und THORSET wurden allerdings keine Schädigungen des Knochens beobachtet, als sie Ultraschalltherapie bei Epicondylitis humeri anwandten. Jedoch waren ihre Patienten alle über 18 Jahre alt.

1. Ausschaltung des epiphysären Knochenwachstums

a) durch operative Entfernung des Fugenknorpels.

Die einfachste Möglichkeit zur Ausschaltung des epiphysären Wachstums wäre die vollkommene Entfernung des Epiphysenknorpels, wie es in früheren Zeiten gelegentlich

bei einer Knochenoperation vorgekommen sein mag.

d) durch Epiphysiodese

Einen Schritt voran bedeutete die von PHEMISTER im Jahre 1932 entwickelte Methode der Epiphysiodese. Er küretierte die Epiphysenfuge vollkommen und setzte dann die Epiphyse wieder auf die Diaphyse auf. Nach einer Wachstumstabelle berechnete man die dafür am günstigste Zeit. Diese Operation war von geringerer Grösse und trug nicht so viele Risiken in sich wie die früheren, die auf ähnliche Weise durchgeführt wurden, wie sie schon OLLIER im Jahre 1867 gemacht hatte. OLLIER gilt als der erste, der das epiphysäre Wachstum hemmte. Er zerstörte oder resezierte alles, was von der Epiphysenfuge vorhanden war, um auf diese Weise eine Varusdeformität auszugleichen. Auf diese weise wachsen Epiphysenkern und Diaphyse zusammen, wie es bei zwei Frakturenden der Fall ist. Eine knöcherne Synostose zwischen Epiphyse und Diaphyse lässt sich auch durch das Einbringen eines Knochenspanes hervorrufen. Jedoch ist hier nicht mit Sicherheit eine Wachstumsausschaltung zu erreichen, da die Epiphysenfuge möglicherweise nur partiell zerstört wird und demzufolge die Rückwirkung auf das Längenwachstum uneinheitlich ist (JOHNSON und SOUTHWICK). Auch kann der Knochenspan durch eine bindegewebige Brücke ersetzt werden. Dann geht das Wachstum ungestört weiter. Heute wird die Epiphysiodese nach PHEMISTER, die eine Verblockung mit Knochenspan und damit ein endgültiges Ausschalten des Wachstums bezwecken sollte, nicht mehr ausgeführt.

2. vorübergehend:

Ausschaltung des epiphysären Wachstums durch Klammerung

Die heute nahezu klassisch gewordene Methode der Epiphysenwachstumshemmung besteht in der von BLOUNT entwickelten Klammerung. Schon im Jahre 1905 berichtete LANE über die Fraktur in der distalen Femurepiphyse eines 15-jähr-

rigen Jungen. Eine offene Einrenkung wurde durchgeführt; die Bruchstücke wurden durch drei Klammern in der gewünschten Lage gehalten. 1914 berichtete er weiter, er habe diese Klammern in der Meinung eingebracht, sie nach Vereinigung der Bruchstücke entfernen zu können. Dazu gaben jedoch die Eltern nicht die Zustimmung. Nach einem Jahr war eine Verbiegung des Gelenkes durch den Wachstumsstop des einen Epiphysenanteils eingetreten. Jedoch zog LANE aus dieser Tatsache keine weiteren Folgerungen.

Indem HAAS nach einer Methode zur Wachstumsbeschleunigung suchte, entdeckte er, dass das Knochenwachstum durch Umschnürung der Epiphysenplatte mit einem Draht-ring gehemmt werden könnte. Er prüfte die Methode an Tieren und wandte sie auch bei Kindern an. Hier wurde das Wachstum durch einen mechanischen Faktor gehemmt. Bruch der Draht-ring auseinander oder wurde er entfernt, so ging das Wachstum im normalen Tempo weiter. Die Folgerungen waren von entscheidender Bedeutung. HAAS hat das Prinzip der temporären Wachstumshemmung entdeckt.

Die später von BLOUNT entwickelte Klammerung basiert auf ähnlicher Grundlage. Auch hier wird das Wachstum durch hohen Druck stillgelegt.

Mit der Frage, auf welche Weise ein auf die Epiphysenfuge ausgeübter Druck das Wachstum beeinflusst, haben sich viele Autoren auseinandergesetzt. Das HÜETTER-VOLKMANN'sche Gesetz, das auch heute noch für den wachsenden Knochen gilt, besagt: Unter Druck atrophiert ein Knochen, es kommt zur Wachstumshemmung. Unter Zug oder Druckentlastung resultieren Wachstumsförderung. WOLFF ist der Meinung, dass sowohl Druck als auch Zug eine Knochenneubildung hervorrufen. Jedoch scheinen diese gegensätzlichen Meinungen dadurch zustande gekommen zu sein, dass die im Tierexperiment verschieden verwendeten Druckkräfte nicht analysiert wurden, dass erwachsener und wachsender Knochen nicht gesondert betrachtet, enchondrale und bindegewebige Knochenneubildung nicht

unterschiedlich berücksichtigt und vermehrter Druck mit vermehrter Belastung gleichgesetzt wurde (GELBKE). Gesteigerte Belastung bedeutet aber keineswegs nur vermehrten Druck sondern gleichzeitig gesteigerte Zug-, Scher-, Biegungs- und andere Kräfte, also Kräftekombinationen. Diese können aber je nach Überwiegen der einen oder anderen Komponente die mannigfaltigsten Veränderungen hervorrufen.

GELBKE machte selbst Versuche mit jungen Hunden. Er zog durch die distale Femurepiphyse eine Drahtschlinge, die er metaphysär befestigte. Durch das zunächst weitestgehende Wachstum wurde der Draht gestrafft. Später verschmälerte sich die Fuge und schloss sich schliesslich ganz. Histologisch zeigte sich eine hochgradig verschmälerte, unregelmässig begrenzte Fuge. Anstelle der geordneten Knorpelzellschulen zeigten sich wirre Zellhaufen. Die einzelnen Schichten der Fuge waren kaum noch zu differenzieren.

Nach Lösung des Drahtes verbreiterte sich die Fuge rasch wieder; das Wachstum kam erneut in Gang. Dieser Versuch mit reiner Druckbelastung der Epiphyse beweist, dass Druck allein zu einer Wachstumsheftung führt. Zu gleichen Ergebnissen kamen auch ARKIN und KATZ.

STROBINO, FRENCH und COLOMBA untersuchten bei Kanariern die Höhe des Druckes, der im Verhältnis zur physiologischen Belastung eine Einschränkung des normalen Wachstums zur Folge hat. Sie zeigten, dass die Tibiaepiphysen bei wachsenden Kanariern durch einen Druck, der über 200 kg betrug und somit über die physiologische Belastung hinausging, zu einer messbaren Verzögerung des Längenwachstums an der Fuge führte. Ihre Ergebnisse im einzelnen:

1. Die Wachstumsrate ist bis zu einem Druck von ungefähr 200 kg die gleiche wie an der anderen Extremität, die unter normaler physiologischer Belastung wächst.
2. Kräfte, die bis zu dieser Zeit im Experiment zur An-

wendung gelangten, lagen weit unter denjenigen, die durch das Gewicht des Tieres und den Muskelzug ausgeübt wurden. Sie hatten deshalb keinen Erfolg. Der Druck von über 200 kg überschreitet das Gewicht des Tieres zur Zeit der Operation. Folglich hätte das Kalb die ganze Zeit auf einem Bein stehen können, ohne dass es zu einer Wachstumshemmung gekommen wäre.

3. Das Knochenwachstum ging gänzlich unverändert weiter, wenn die Epiphyse mit einem Druck bis zu ungefähr 120 kg für mehrere Monate belastet wurde.
4. Das Einbringen eines rostfreien Stahlapparates ohne grosse traumatische Schädigung hatte keine sichtbaren Folgen.

HAAS hatte schon 1945 vorgeschlagen, das Längenwachstum durch Longitudinaldrahtschlingen zu hemmen. Diese Methode wurde 1949 durch die Veröffentlichung von BLOUNT, das Wachstum durch Klammerung auszuschalten, abgelöst.

Der Wachstumsdruck ist ganz beträchtlich. Er kann das Vielfache der physiologischen Belastung überwinden, sogar nicht allzu dicke Stahlklammern zum Brechen bringen. BLOUNT benützt für seine Klammern ein nicht rostendes Stahlgemisch und setzt mindestens drei Klammern an eine zu hemmende Epiphysenseite.

Diese Methode der Wachstumshemmung sollte nicht vor dem achten Lebensjahre angewandt werden.

Nach dem Einbringen oder Entfernen der Klammern sind die Faktoren, die das Wachstum beeinflussen, von so komplexer Natur, dass jeder Fall als individuell angesehen werden muss. Sicher kann man sagen:

1. Klammern sollten wenigstens zwei Jahre an Ort und Stelle belassen werden. Dann können sie mit der Aussicht entfernt werden, dass weiteres Wachstum erfolgt.
2. Nach Entfernung der Klammern gibt es eine lokale Wachstumsbeschleunigung, die nur für ein paar Monate andauert. Nach dieser Zeit erfolgt das Wachstum in der gewohnten Weise.

3. Der Epiphysenschluss findet normalerweise in der geklammerten Fuge um einige Monate früher statt. Die Faktoren, die die vorauszusehende Diskrepanz des Wachstums hervorrufen, sind oft wichtiger als die Klammerung selbst, um die ungefähre Zeit des Epiphysenschlusses vorherzusagen.

SIFFERT beschreibt die histologischen Veränderungen während der Klammerung, wie er sie bei Versuchen an Ratten gesehen hat. Die Klammern wirken direkt durch den ausübenden Druck auf den proliferierenden Teil der Epiphysenwachstumszone. Die Knorpelzellen der Epiphysenfuge reifen jedoch weiter, sodass die hypertrophen Zellen degenerieren, die Palisadenzellen hypertrophieren, gegebenenfalls degenerieren und schliesslich die proliferierenden und übrigbleibenden Zellen eine ähnliche Veränderung durchmachen. Auf diese Weise kommt es, da die Verknöcherung von der Metaphyse solange wie irgend möglich weitergeht, allmählich zu einer Versmälnerung der Epiphysenfuge und zu einem eventuellen Epiphysenschluss.

Damit sind die Komplikationen, die durch eine Klammerung auftreten können, erwähnt.

Die Nachteile bei der Hemmung durch Longitudinaldrähte, wie sie von HAAS und GELBKE im Tierversuch erprobt wurden, liegen darin, dass hierbei durch den Wachstumsdruck der Epiphysenfuge der Draht durch die Fuge wachsen kann und so das Wachstum ungestört weitergeht. Ausserdem kann niemals ein so hoher Druck wie bei der Klammerung erreicht werden. Die Epiphysenfuge kann sich verschieben, besonders an einem grossen Knochen, da sie dem Druck auszuweichen sucht. Auf diese Weise würde ein unregelmässiges Wachstum zustandekommen.

Das zeigen die Versuche von Ford und Key, die bei drei Gruppen von Kaninchen folgende Eingriffe vornahmen:

1. Gruppe: Ein Bohrloch wurde von der Mitte der Area intercondylica bis zur Metaphyse getrieben und mit Fibrinschaum ausgefüllt.

2. Gruppe: Das Bohrloch wurde an der gleichen Stelle angelegt. Dann erfolgte von da aus die Kürettage des mittleren Anteils des Epiphysenfugenknorpels. Der Defekt wurde ebenfalls mit Fibrinschaum ausgefüllt.
3. Gruppe: Es wurde eine Kürettage des peripheren Epiphysenfugenanteils mitsamt des umschliessenden Perichondriums und der Synovia ausgeführt.

Ergebnisse:

1. Ein kleiner zentraler Anteil der Fuge kann zerstört werden, ohne dass eine beträchtliche Wachstumsstörung auftritt.
2. Bei Zerstörung des peripheren Anteils der Epiphysenfuge ist eine beträchtliche Wachstumseinschränkung und Deformität zu erwarten.
3. Wird ein grosser zentraler Teil zerstört, so ist das Wachstum ganz entschieden gestört; es resultiert jedoch eine geringere Deformität.

HAAS suchte deshalb nach einer neuen Möglichkeit, eine Hemmung ohne die Gefahr von Spätschäden herbeizuführen. Nach seiner Erfahrung soll ausserdem nach Entfernen der Klammern das Wachstum der betreffenden Stelle nicht so stark wie an der gesunden Extremität sein. Diese Schwierigkeit deutet auch BLOUNT an, indem er zugibt, dass der Zeitpunkt und die Dauer der Klammerung nicht leicht festzulegen sind.

HAAS schlägt deshalb vor, anstelle von Drähten oder Klammern nur kleine Nägel zu benützen, die die Epiphysenfugen nicht schädigen können. Er fand im Tierversuch bei Ratten eine Wachstumshemmung, wenn er kleine Nägel, die sich über der Epiphysenfuge kreuzten, in die Metaphyse einbrachte. Die so liegenden Nägel verhindern eine weitere Verknöcherung von der Metaphyse aus, während der Epiphysenknorpel selbst unangetastet bleibt.

Die Schwierigkeit dieser Methode liegt darin, dass die Nägel nur in ganz bestimmter Lage die Wirkung hervorrufen. Nägel, die versehentlich in die Epiphysenfuge getrieben werden, verursachen eine totale Wachstums-
hemmung, während Nägel in der Metaphyse ohne Wirkung bleiben.

So bleibt also zur temporären Wachstumsausschaltung BLOUNT's Methode der Klammerung die beste. BLOUNT selber ist der Meinung, dass die Epiphysiodese weiterhin eine nützliche Operation bleibt, wenn von einer Klammerung nur unvollständiger Erfolg erwartet werden kann. Auch Operationen, bei denen ein Knochen verkürzt wird, können nicht aufgegeben werden.

Die Epiphysenklammerung wird so lange von praktischer Bedeutung bleiben, bis eine bessere Methode der Wachstums-
hemmung gefunden ist.

E. Stimulation

1. als Krankheits- oder Unfallfolge

In gleicher Weise wie Knochenwachstumshemmung als Krankheitsfolge auftreten kann, findet sich manchmal auch eine Stimulation eines Extremitätenteils als Folge einer Entzündung, eines Unfalls oder eines operativen Eingriffs.

Die früheste derartige Beobachtung machte, wie schon erwähnt, von LANGENBECK. Nach einer Osteomyelitis im Kindesalter sah er bei einem Patienten eine Verlängerung des früher erkrankten Beines um 4 cm.

a) Infektionen und Hyperämie

Die Beobachtung, dass beim Kinde entzündliche Prozesse in Epiphysenfügenähe ein gesteigertes Wachstum nach sich ziehen können, ist allgemein bekannt. Die häufigste Infektion, die hierzu führt, dürfte die Osteomyelitis sein, vor allem, wenn ein sogenannter Brodie-Abscess auftritt, der einen lokal begrenzten, subakuten Entzündungsreiz hervorruft. Der Mechanismus, der diesem verstärkten Wachstum zugrundeliegt, ist nicht völlig klar (BLOUNT). Möglicherweise führt die durch die Entzündung bedingte Hyperämie zu einer besseren Durchblutung und zu einer Steigerung des Wachstums.

Die Vermutung, dass durch Hyperämie ein vermehrtes Längenwachstum erfolgt, wird durch die Beobachtung, dass bei chronischer Stauung infolge von Hämangiomen eine Verlängerung einer Extremität auftritt, gestützt. Hierher wäre auch das seltene Krankheitsbild der Hämangiektasia hypertrophicans, dem Klippel-Trenaunay-Parkes-Weber-Syndrom, zu rechnen, dass sich neben einem Naevus flammeus einer ganzen Extremität und Venektasien in partiellem Riesenwuchs der befallenen Extremität mit messbarer Weichteil- und Knochenhypertrophie äussert.

Allerdings ist hierbei nicht zu beurteilen, ob das übermässige Sauerstoffangebot, das erwiesenermassen vorhanden ist, durch vermehrte Vaskularisation oder zahlreiche arterio-venöse Anastomosen zustande kommt.

PEASE führt jegliche Stimulierung des Knochenwachstums auf eine vermehrte Vaskularisation zurück, die durch lokale Infekte, Knochencysten, Tumoren, Traumata, chirurgische Operationen am Knochen oder an den angrenzenden Weichteilen bedingt sein kann.

Andere sehen die Ursache der Wachstumsanregung in einer Umstimmung des Gewebes durch den äusseren Reiz. SCHUBERT führt hierzu das vermehrte Wachstum bei Amputationsstümpfen an, das er nicht auf den Druckwegfall bezieht. Es wird vielmehr nach seiner Meinung durch den kollateralen Reiz der Amputation hervorgerufen.

Das Arndt-Schultz'sche Gesetz der Pharmakologie besagt, dass kleine Dosen von Giften zur Anregung eines Vorganges führen, grössere Dosen schädigen und grösste Dosen zum Aufhören jeglicher Lebensvorgänge führen. Demzufolge müssten Reize, die im allgemeinen zu einer Wachstumshemmung führen, eine Stimulation hervorrufen, wenn sie nur genügend klein sind. Das lässt sich aber nicht auf die Physiologie des Knochens anwenden.

JANSEN ist dagegen der Auffassung, dass Schädigungen leichter Art sich in einer erhöhten Reizbarkeit des Gewebes äussern, das nun auf die normalen physiologischen Reize stärker reagiert. Dadurch kommt es in diesem Falle zu einem verstärkten Wachstum der Epiphysenfuge.

JOST geht noch weiter. Er hält die experimentell erzielten Wachstums- und Entwicklungsbeschleunigungen nicht für die Förderung eines physiologischen Vorgangs, sondern seiner Meinung nach würden durch experimentelle Reize vielfältige Schädigungen hervorgerufen, bei denen ein Symptom, nämlich das vermehrte Längen-

wachstum, die Beschleunigung eines Detailvorgangs sei.

b) Frakturen und Epiphysenverletzungen

Die Fraktur eines Knochens ist ein recht häufig vorkommendes Ereignis und verheilt im allgemeinen komplikationslos. Aber ebenso wie es Brüche gibt, die eine Wachstumshemmung zur Folge haben, können Frakturen auch eine Stimulierung des Epiphysenwachstums nach sich ziehen. Es ist eine klinisch bekannte Tatsache, dass kindliche Frakturen das Wachstum des betreffenden Knochens in verschiedenem Ausmass steigern. Die Verlängerung des Knochens, die resultiert, findet während des weiteren Wachstums keinen Ausgleich (BLOUNT, FLACH und KUDLICH). Sie ist physiologisch, nicht kompensatorisch; denn es gibt keinen Ausgleichsfaktor, der das Wachstum später aufhalten würde.

Die Epiphysenfuge, die durch Krankheit, Fraktur oder Operation stimuliert war, schliesst sich zwar ein paar Monate früher. Da aber das Wachstum kurz vor Epiphysenschluss unbedeutend ist, spielt diese Tatsache kaum eine Rolle (BLOUNT und ZEIER).

Nach einer verschobenen Humerusschaftfraktur kommt es im allgemeinen zu einem Mehrwachstum von ca. 1 cm (BLOUNT). Ähnlich ist es bei der Femurfraktur. Ist allerdings die Fraktur nicht verschoben, das Periost also nicht gerissen, so wird das Wachstum wenig oder überhaupt nicht beschleunigt. Bei der gewöhnlich verschobenen Schaftfraktur allerdings ist auf Grund des folgenden Mehrwachstums eine End-zu-Endapposition der Frakturende nicht nur unnötig sondern sogar unerwünscht. Die ideale Position zur Heilung ist eine Verkürzung um 1 cm. Denn ein Femur, der so reponiert wird, dass seine Länge dem Knochen der anderen Seite entspricht, wird wahrscheinlich am Ende der Behandlung zu lang sein (BLOUNT). Das genaue Mass der Wachstumsbe-

schleunigung kann nicht vorausgesagt werden. Im Durchschnitt dürfte es 1 cm betragen. Das zu erwartende Mehrwachstum ist der ursprünglichen Verschiebung und der dann gebildeten Kallusmenge proportional, während die Art der Fraktur oder ihre Lage zur Epiphyse keinen Einfluss zu haben scheint (BLOUNT und ZEIER).

In diesem Zusammenhang ist die Remanipulation der Fraktur der sicherste Weg, ein übermässiges Wachstum zu erreichen, nachdem sich schon ein Kallus gebildet hat. Dadurch bildet sich eine grosse überschüssende Kallusmenge, sodass ein Mehrwachstum von 2.5 cm und mehr beobachtet werden kann. Demnach sollte der Femur nach Refraktur bei schlechter Heilung in der Extension so eingestellt werden, dass eine Verkürzung um diesen Betrag besteht (BLOUNT).

Nach den Beobachtungen von PEASE kann nach Femurfrakturen auch ein verstärktes Wachstum der angrenzenden Tibia auftreten.

Die zweite Knochenverletzung, die eine Stimulierung zur Folge haben kann, ist die Epiphysenverletzung. Verursacht die Verletzung keine Beschädigung der Wachstumszellen der Epiphysenfuge, so ist ein geringes Mehrwachstum die Regel, verzögertes Wachstum eine Ausnahme (BLOUNT).

Epiphysenfrakturen des distalen Unterarmendes haben in der Regel ein leichtes Mehrwachstum zur Folge (BLOUNT).

c) Operative Eingriffe

Auch operative Eingriffe am Knochen haben im allgemeinen eine leichte Stimulierung zur Folge, wie es schon bei der Remanipulation einer Fraktur erwähnt wurde. Kürettagen des Knochens in Epiphysennahe führen ebenfalls zu einer mehr oder minder starken Wachstumsbeschleunigung (BLOUNT und ZEIER). Nach Marknagerung des Femur ist ein Mehrwachstum von 1 bis 3 cm die Folge,

wobei wohl nur 1 bis 2 cm auf die Stimulierung durch den Nagel entfallen. Das übrige Mehrwachstum wird durch die Fraktur hervorgerufen (BLOUNT).

Die Entierrung von Klammern führt in ähnlicher Weise zu einer lokalen Wachstumsbeschleunigung, die ein paar Monate andauert. Dann erfolgt das Wachstum in gewohnter Weise (BLOUNT und ZEIER). Auch Osteotomien beschleunigen das Knochenwachstum (BLOUNT). REAS berichtet über Beobachtungen bei Kindern, bei denen nach Femurfrakturen, die durch offene Reposition und Fixierung mit Metallplatten und Schrauben behandelt wurden, ein beträchtliches Mehrwachstum auftrat. Er führte dies auf die Gegenwart der metallenen Fremdkörper zurück.

2. Wachstumsstimulation im Tierexperiment

Jenn auch BLOUNT und ZEIER der Meinung sind, dass knochenwachstumsstimulierende Versuche bei kleinen Labortieren betreffend ihrer Auswertung für ähnliche Eingriffe am Menschen nutzlos sind, so gibt es doch keine anderen Möglichkeiten, neue Wege auszuprobieren und Erfahrungen zu sammeln.

Die Klasse der Versuche im Tierexperiment, das epiphyse Wachstum zu stimulieren, beruhen grundsätzlich auf drei verschiedenen Möglichkeiten. Bei der ersten wird durch Anlegen einer gleichmässig beständigen Zugkraft das Wachstum gefördert, bei der zweiten durch Bohrlöcher in Epiphysennähe und das Einbringen unterschiedlichen Materials versucht, das Längenwachstum zu beschleunigen (Fremdkörper, Elfenbeinstifte, Metalle und Nagel). Die dritte Möglichkeit besteht darin, die lokale Blutversorgung zu steigern und zwar wird entweder eine arterio-venöse Fistel angelegt oder die betreffende Extremität für längere Zeit erwärmt.

Die ersten Versuche dieser Art stammen, wie schon oben erwähnt, von von LIEBENBROCK aus dem Jahre 1867, der durch das Einbringen eines Elfenbeinstiftes in die

Tibia eines jungen Hundes ein verstärktes Wachstum um 0.5 cm erzielte.

1887 berichtete HELFERICH, dass er durch den starken operativen Reiz, der nach dem Einschlagen von Nägeln zustandekommt, eine Wachstumsanregung beobachtet habe. OLLIER erhielt 1889 ähnliche Ergebnisse durch Einbringen von Bleinägeln in die Tibia eines Hundes.

Versuche mit Anbringen einer messbaren Zugkraft stammen von MARSH, ADAS, LACROIX. Mit Hilfe von Spezialschrauben wurde an der Femurepiphyse von Schweinen ein dosierter Zug erzeugt. Es erfolgte keine wesentliche Stimulierung des Längenwachstums. Nachteilig ist, dass eine häufige Nachoperation zur Erneuerung der Zugkraft erforderlich ist. Genauere Ergebnisse liessen sich nach Meinung der Autoren erst nach einfacheren und wirksameren Verfahren ermitteln.

HARSHA berichtet folgendes über Versuche an Hunden: Bei einer ersten Versuchsreihe wurde eine Feder, die zu Versuchsbeginn eine Zugkraft mit dem doppelten Gewicht des Tieres hatte, in der Diaphyse befestigt. Im Vergleich zur anderen unbeeinflussten Extremität trat kein stärkeres Wachstum auf. Das spricht eindeutig dafür, dass das Längenwachstum nur von der Epiphysenfuge ausgeht.

Bei der zweiten Versuchsreihe wurde die Feder zwischen distalem Epiphysenkörper des Femurs und der Femurmetaphyse angebracht. Bei einigen Tieren kam es dadurch zum Epiphysenabriss. 10 von 29 Tieren zeigten eine Verlängerung des Knochens von 0.6 cm im Vergleich zur unbeeinflussten Kontrollseite. Bei anderen Versuchen, bei denen durch eine Spezialvorrichtung auf hydraulischem Wege ständig ein Zug von der Grösse des jeweiligen Gewichts des Tieres ausgeübt wurde, zeigte sich eine Verlängerung des Knochens von über 0.6 cm bei 7 von 10 Tieren. Jedoch war der Unterschied zu den früheren Versuchen nicht übermässig gross, sodass mit diesem Verfah-

ren noch mehr Versuche gemacht werden müssten, ehe eine eindeutige Beurteilung erfolgen könnte.

1929 beschreibt BOHLMANN ein grosses Experiment mit 92 Meerschweinchen. Bei jeder Tierreihe bohrte er ein Loch in die Epiphysenfuge, je eins auf jeder Seite der Metaphyse in Epiphysenfugennähe und eins in die Epiphyse so nahe wie möglich an der Fuge. In die Löcher brachte er 22 verschiedene Mineralien ein: Eisen, Kupfer, Holz, Elfenbein, Staphylococcus-aureus-Extrakt und verschiedene Öle. Die fremden Materialien riefen nicht nur kein vermehrtes Wachstum hervor sondern verursachten gelegentlich eine ausgesprochene Wachstums-
hemmung.

1933 fand FERGUSON eine Knochenwachstumsstimulation als Ergebnis von Bohrungen an der Metaphyse und Kürettage des Medullarkanals. Jedoch blieb die Stimulierung des Wachstums nicht auf die Dauer bestehen.

1937 führten WU und MILTNER ähnliche Versuche durch; gleichzeitig schälten sie das Periost der betreffenden langen Röhrenknochen ab. Dadurch erhielten sie zwar in den ersten drei Monaten ein vermehrtes Wachstum von 5 bis 15 %; jedoch wurde diese Stimulierung nicht aufrechterhalten.

1940 und 1941 brachte HAAS Fremdkörper in die Epiphysenfugen ein. Er gebrauchte Eisen, Kupfer, Aluminium, Magnesium und einen Extrakt von Wachstumshormon. Jedoch wurde kein vermehrtes Wachstum hervorgerufen.

1948 veröffentlichten CHAPCHAL und ZELDENRUST Ergebnisse mit Metallen, Metallverbindungen und Elfenbein, die sie in das Epiphysengebiet von Hunden, Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten eingebracht hatten. Der Betrag der Stimulation war minimal und nicht sicher zu erzielen. Hieraus folgerten sie, dass diese Methode nicht für den Menschen anwendbar sei und hielten die Wachstums-
hemmung für das beste Mittel, das

Problem der ungleichen Gliedmassenlänge zu lösen.

1953 bohrten HERNDON und SPENCER bei Ratten im Alter von drei bis vier Wochen in nächster Nähe der Epiphysenlinie ein Loch und füllten es mit weichem Kupfer aus. War das Loch sehr nahe an der Fuge, so kam es zum Epipnysenschluss. Möglicherweise sind also die Fehlschläge in den vorausgegangenen Versuchen durch eine Verletzung des Fugenknorpels zu erklären.

Die Tiere ohne Epipnysenschluss wurden im Alter von sieben Monaten getötet. Einige zeigten eine Verlängerung des behandelten Femur um 0.23 cm, andere wiesen eine Hemmung des epiphysären Wachstums auf. Bei einigen fand sich kein Unterschied zur unbeeinflussten Kontrollseite. Röntgenologische Kontrollen zeigten, dass sich die Kupferplombe ziemlich schnell von der Epiphysenlinie entfernt hatte und sie wohl dadurch nicht lange einen Einfluss auf das epiphysäre Wachstum hatte nehmen können. Eine praktische Anwendung dieser Versuche scheint nicht möglich.

WILSON und PERCY fassen ihre Ergebnisse der epiphysären Stimulation wie folgt zusammen:

1. Werden zwei verschiedene Metalle miteinander verbunden, sodass zwischen ihnen eine Spannung entsteht und bringt man sie dann in die Metaphyse eines Röhrenknochens bei 10 bis 14 Wochen alten Hunden so nahe wie möglich an die Fuge ein, so erhält man in manchen Fällen eine wachstumsstimulation. Diese Stimulation besteht anscheinend nur vorübergehend; denn sie wird nur bei Tieren gefunden, die ein bis vier Monate nach der Operation zur Sektion kommen. Das zusätzliche Wachstum beträgt dann ein bis fünf mm.
2. Bei 36 % der Tiere tritt verstärktes Wachstum auf. schliesst man die Tiere mit Epiphysenfugenzerstörung aus, so sind es 52 %. Bei Hunden, bei denen

eine grössere Elektrode ohne Epiphysenzerstörung eingebracht werden konnte, stieg der Anteil auf 71 %. Die besten Ergebnisse wurden bei der Kombination Kupfer mit Konstantan erzielt.

3. War die Elektrode in die Epiphysenrinne eingebracht worden, so resultierte eine Heilung.
4. Bei einer Kontrollgruppe, wo eine gleichartige Operation ohne die Einbringung einer Elektrode durchgeführt wurde, kam es mit Ausnahme eines Tieres zu keiner Wachstumssteigerung. Ebenso führte die Einbringung der Metalle, ohne dass sie miteinander verbunden gewesen waren, nicht zu einer Wachstumsanregung.
5. Eine gleichzeitige Tibulaoosteomie zeigte keinen Einfluss auf das Wachstum bei sonst gleichen Versuchsbedingungen.
6. Nach Meinung der Autoren ist das vermehrte Wachstum, das in diesem Experiment zutage trat, auf die angelegte Spannung zurückzuführen; denn der Betrag der Stimulation hing direkt mit der Oberfläche der Elektroden zusammen. Auch nach vier Jahren wurden keine Schädigungen durch die Elektroden beobachtet.

Da eine Wachstumssteigerung in jedem Fall auf eine Hyperämie oder vermehrte Vaskularisation zurückzuführen ist, wurden folgende Experimente durchgeführt:

WOODHOUSE berichtet über die Transplantation einer isoliert durchtrennten Arterie in den heparinisierten Markraum des Humerus eines Versuchstieres. Nach neun Monaten konnte röntgenologisch nachgewiesen werden, dass die transplantierte Arterie Anschluss an das Gefässsystem gewonnen hatte. Jedoch sind noch keine praktischen Schlüsse aus diesen Versuchen zu ziehen.

ELO verpflanzte wachsenden Kaninchen Teile der Bauchhaut subperiostal. Durch röntgenologische und histologische Untersuchungen konnte eine Cystenbildung an der betreffenden Stelle nachgewiesen werden, die nicht maligne

entartete. Ausserdem kam es zu einem verstärkten Wachstum von 2.3 mm durchschnittlich, das nach einem Jahr auf 1.4 mm zurückgegangen war. Der vermehrte Wachstumsreiz ging von der Epiphysenfuge aus.

Auch scheint ein Verschluss der Knochenmarkshöhle zu einer vermehrten Blutzirkulation am Metaphysenende zu führen und ein verstärktes Wachstum zur Folge zu haben. DOYLE und SMART prüften in einer Versuchsreihe an Ratten den Einfluss von Kurzwellenbestrahlung auf das Knochenwachstum. Die Dosis wurde so gewählt, dass die zu stimulierende Epiphysenfuge einer Temperatur von 40°C anstatt von 37°C für 1 - 1 1/2 h am Tag, über 50 Tage verteilt, ausgesetzt wurde, sodass die Gesamtdosis 25 Stunden betrug. Eine stärkere Erwärmung war nicht möglich, da sonst Ödeme und Nekrosen auftraten.

Im Durchschnitt war die behandelte Extremität um 1.4 mm länger. Das entspricht einer hohen statistischen Signifikanz nach dem t-Test.

RICHARDS und STOFER berützten einen Draht aus Nickelchrom, den sie 4 x um das distale Femurende von Ratten wickelten und erhitzen, um eine lokale Erwärmung von 1 - 2° zu erreichen.

Durchschnittlich wurde die jeweilige Extremität 27.8 h behandelt und zeigte danach ein verstärktes Wachstum von 6 - 7 % zur unbeeinflussten Kontrollseite.

3. Wachstumsstimulation bei Kindern

Obwohl die Tierversuche bei Erprobung ähnlicher Verfahren am Menschen keinen grossen Erfolg versprechen, liess sich doch in manchen Fällen bei Kindern eine Wachstumsstimulation hervorrufen. Wie schon erwähnt, scheint die Feststellung von BLOUNT, die Verhältnisse der Stimulation bei Labortieren seien nicht auf den Menschen übertragbar, durchaus nicht den Tatsachen zu entsprechen. Dies soll aus folgendem ersichtlich sein.

a) Möglichkeit eines Wachstums ohne Epiphysenfuge

Um überhaupt eine Stimulation im Kindesalter erreichen zu können, muss die Epiphysenfuge noch einen Rest ihrer normalen Funktionsfähigkeit besitzen. Eine Fuge, die bereits verknöchert ist, wird man nie zu erneutem Wachstum veranlassen können. HELLSTADIUS ist der Ansicht, dass auch ohne Epiphysenfuge ein Längenwachstum zustande kommen könnte. Er cluterte im Tierexperiment die Fuge mit dem angrenzenden Metaphysenstück an der Ulna vollkommen und fand zwei bis drei Monate später einen neugebildeten Ulnateil. LACROIX erhielt zwar ähnliche Ergebnisse, war jedoch der Meinung, der neugebildete Knochen sei von einer neuen Epiphysenfuge gebildet worden. Dann erhebt sich allerdings die Frage, ob und wie es überhaupt zu einer Epiphysenfugenneubildung kommen kann.

Eine zweite Erklärung der Knochenneubildung besteht nach LACROIX darin, dass die Membrana interossea auf das resezierte Stück einen Zug ausübte, der einen Knochenwachstum in dieser Richtung zustandekommen liess. Am wahrscheinlichsten dürfte es jedoch sein, dass es bei den Versuchen von HELLSTADIUS und LACROIX zu einer Verknöcherung des umgebenden Gewebes gekommen ist. Diese Versuche, die gegen die Ansicht des epiphysären Knochenwachstums stehen, sind zur grossen Mehrheit der Versuche, die dafür sprechen, unbedeutend, sodass nach wie vor zu Recht die Ansicht besteht, das Knochenwachstum gehe von der Epiphysenfuge aus.

b) Versuch der Stimulierung durch Röntgenstrahlen

Verhältnismässig frühzeitig wurden Versuche gemacht, mit einer niedrig dosierten Röntgenreizbestrahlung ein vermehrtes Wachstum hervorzurufen. Dies gelang jedoch in keinem Fall (BISGARD und HUNT). Eine vermehrte Knochenneubildung konnte nur bei einer Bestrahlung mit gleichzeitiger vermehrter Kallusbildung infolge von Frakturen beobachtet werden, und hier scheint die Sti-

mulierung auf die Fraktur zurückzuführen sein. BAUNACH, der im Tierversuch nach einer Röntgenbestrahlung mit 165 r bis 275 r eine vorübergehende Wachstumsförderung sah, deutet diese als eine Überkompensation nach vorausgegangenem Zelluntergang bzw. Hemmung.

c) Sympathektomie

Da es den Anschein hat, dass jegliche Stimulation auf eine Hyperämie zurückzuführen ist, versuchte man, diese Hyperämie durch Eingriffe herbeizuführen, die die Gefäßversorgung betreffen.

Hier liegt der Gedanke nahe, durch gleichzeitige Sympathektomie eine Verbesserung der Durchblutung der kürzeren Extremität zu erreichen und so eine Stimulation des Längenwachstums zu erhalten. BARR, STITCHFIELD und REIDY führten die bei Patienten, die eine Poliomyelitis mit nachfolgender einseitiger Verkürzung des Beines gehabt hatten, aus. Der Wachstumsunterschied beider Extremitäten nahm bei einigen Patienten ab, sodass eine Wirkung der verstärkten Durchblutung zu erkennen war. Allerdings zeigte sich keine absolute Wirkung, d.h. das kürzere Bein holte nicht an Länge auf.

Eine Beziehung zwischen der Erhöhung der Hauttemperatur und der Stärke der relativen Wachstumsanregung konnte nicht gefunden werden.

d) Venöse Hyperämie

HELPERICH berichtete schon 1887, dass er durch venöse Stauung, die er über längere Zeit durch eine Gummimanschette erzeugte, die Verlängerung einer gesunden Extremität bewirken konnte. Dieses Verfahren führte jedoch bei einer atrophischen Extremität nach Poliomyelitis zu keinem Erfolg.

HUTCHINSON und BURDEAUX erreichten ein vermehrtes Längenwachstum bei Hunden, indem sie eine Stase durch eine Manschette erzeugten. Jedoch war die Zunahme des Längenwachstums nur gering im Vergleich zu der sehr starken Zunahme des perichondralen Wachstums. Bei diesen Versu-

chen ist eine partielle Hyperämie auszuschliessen; denn nahezu immer traten Ödeme als Zeichen der Stase auf. Nur dann konnte regelmässig ein verstärktes Längenwachstum erreicht werden, wenn mindestens zwei Epiphysenfugen distal von der Manschette lagen. Histologisch gleicht die Fuge nach Stase derjenigen, die durch andere Methoden stimuliert wurde.

HUTCHINSON und BURDEAUX sind der Meinung, jegliche Stimulierung sei von der Höhe der erreichten Stase abhängig. Dagegen sprechen jedoch die Beobachtungen, dass auch nach partieller Hyperämie ein vermehrtes Wachstum beobachtet werden konnte.

e) Steigerung der partiellen Blutversorgung

BROCA berichtet schon im vorigen Jahrhundert von einem 17-jährigen Manne, dessen Bein sich während einer zweijährigen arterio-venösen Aneurysmas unterhalb des Ligamentum inguinale um drei Zentimeter verlängerte.

In neuerer Zeit berichtete VANDERHOEFT über Experimente an jungen Hunden, bei denen 1 cm distal der Teilungsstelle der tiefen Femurgefässe eine arterio-venöse Fistel angelegt wurde. Die Stimulation des Wachstums der distalen Knochen war zwar gering, aber zumindest bei der Tibia statistisch significant. Jedoch war auch die Zunahme des Dickenwachstums verhältnismässig stärker als die des Längenwachstums.

Obwohl diese Methode auch schon bei Kindern zur Anwendung gelangte (JANES und JENNINGS), hat sie sich nicht durchgesetzt. Die Kreislaufbelastung scheint zu gross zu sein, wie es SOLONEN an Hand des Falles einer 47-jährigen Patientin berichtet, bei der nach der Operation einer Nucleus-pulposus-Hernie eine arterio-venöse Fistel auftrat. Diese führte bei der

Patientin zu Herzinsuffizienz, Stauungslunge und Ascites; ausserdem war ein Bein hochgradig ödematös und um 6 cm dicker als das andere.

f) Das Einbringen von Elfenbein- und Metallstiften
in Epiphysenfugennähe

CARPENTER und DALTON brachten bei 30 Patienten Elfenbeinstifte in den Markkanal des distalen Femur- und des proximalen Tibiateils ein. Durch den Abschluss der Markhöhle wurde die Blutversorgung der Metaphysen-Epiphysengegend gebessert, ebenso schien der damit verbundene Fremdkörperreiz zu einer Verbesserung der Durchblutung zu führen. Bei 26 Patienten wurde eine geringe Wachstumszunahme von 0.3 cm bis 2.5 cm beobachtet. Das schien jedoch nicht die Grösse des Eingriffes zu rechtfertigen. Aber die Stimulation verhinderte in jedem Falle, dass die Längendiskrepanz der beiden Extremitäten zunahm.

Am aussichtsreichsten für eine Wachstumsstimulierung scheint die Methode von PEASE zu sein, da sie in der Ausführung leichter und ungefährlicher ist.

Da ein Fremdkörper zu einer Stimulation des wachsenden Knochens führt, versuchte PEASE bei Kindern mit verkürzten Extremitäten das Wachstum auf diese Weise anzuregen. Er ging von der Überlegung aus, dass eine Operation an der kranken Extremität leichter zu verantworten sei als ein Eingriff an der normalen. Wenn nach einer Ectymyelitis eine vorher gesunde Gliedmasse im Wachstum zurückbleibt, so ist dies auf die unzureichende Physiologie und den unzureichenden Gebrauch zurückzuführen, d.h. fehlende Stimulation durch Verlust der Beanspruchung und Verminderung der Blutversorgung. Die zunächst

in normaler Menge vorhandenen Epiphysenknorpelzellen verfallen degenerativen Veränderungen. Die Alterung und der Tod dieser Zellen kann nur durch Erlangen eines neuen Reizsystems, das eine normale Ernährung dieser Zellen garantiert, vermieden werden.

PEASE brachte bei fünf Fällen von Poliomyelitis und bei zwei Fällen von congenitaler Hypoplasie Metall- oder Elfenbeinschrauben in die Metaphyse in Epiphysenfugennähe ein, um einen neuen Reiz zu setzen. Bei allen trat nach der Operation eine Wachstumszunahme auf. Wieviel davon jedoch auf die Operation zurückzuführen ist, kann schwer abgegrenzt werden, da das Wachstum, wie es ohne Eingriff erfolgt wäre, nicht angegeben werden kann. Dies gilt vor allem für die Fälle mit congenitaler Hypoplasie, da bei ihnen die Epiphysenfugen niemals normal waren.

Besser zu beurteilen sind die Fälle, bei denen eine Poliomyelitis vorausgegangen war. Hier lässt sich ein Vergleich mit der Wachstumsrate durchführen, die normalerweise ohne Eingriff zu erwarten gewesen wäre. Obwohl auch Versuche mit Schrauben aus Vitallium, rostfreiem Stahl, Vanadium und Messing gemacht wurden und es zu gleichwertigen Ergebnissen wie mit Elfenbein gekommen ist, scheinen Elfenbeinschrauben am wirkungsvollsten zu sein, da sich in ihrer Umgebung keine Ödematöse, fibröse Kapsel wie bei den Metallen bildet. Ausserdem wird das Elfenbein eventuell resorbiert, und dann ist ein Entfernen der Schrauben unnötig.

Ein beschleunigtes Wachstum tritt während einer Periode von zwei bis drei Jahren nach der Operation auf und nimmt in der Grössenordnung ab, wie sich die Schraube, bedingt durch das Wachstum, von der Epiphysenfuge entfernt. Manchmal ist eine Wiederholung der Operation notwendig, und obwohl PEASE nie eine dritte oder vierte Operation durchgeführt hat, sieht er dafür keine Kontraindikation.

Die Schrauben haben einen Durchmesser von 0.5 bis 0.6 cm. Gewöhnlich bohrte PEASE zwei bis drei Löcher in Epiphysennähe, wobei natürlich Vorsicht geboten war, damit die Epiphysenfuge nicht verletzt wurde und es nicht zu einer Hemmung kam. Die Schraube sollte so tief eingetrieben werden, dass sie gerade die gegenüberliegende Corticalis erreicht.

PEASE beobachtete nur bei Schrauben, die in Nähe der distalen Femurepiphyse eingebracht waren, eine Stimulation der angrenzenden proximalen Tibiaepiphyse. Andererseits kann es bei Schrauben im proximalen Tibiateil zu einem vermehrten Wachstum von der distalen Tibiaepiphyse aus kommen.

PEASE fand eine Beschleunigung des Wachstums auch noch sechs Jahre nach dem Auftreten der Poliomyelitis. Dies lässt darauf schliessen, dass die Epiphysenknorpelzellen während dieser Zeit nicht untergegangen waren. Wenn es auch noch viele ungelöste Probleme gibt, scheint diese Art der Stimulierung beim Menschen am erfolgreichsten zu sein.

Tabelle I : Operationen von PEASE

Fall	Geschlecht	K r a n k h e i t	A l t e r		O p e r a t i o n	Längenunter- schied in cm
			Krankheits- beginn	der Ope- ration		
I	weiblich	congenitale Hypo- plasia re Bein	Geburt	2 1/2 Jahre	2 Vitalliumschrauben im di- stalen Femur	2.2 0.5 Femur Tibia
				7 1/2 Jahre	Entfernung der Vitallium- schrauben, Einbringen von 2 Vanadiumschrauben in Tibia und Femur	2.4 0.5
II	männlich	Poliomyelitis re Bein	3 Jahre	8 Jahre	2 Messingschrauben in Tibia und Femur	1.1 1.3
III	männlich	Poliomyelitis re Bein	1 Jahr	5 Jahre	2 Messingschrauben in Tibia und Femur	1.1 1.2
				8 Jahre	Entfernung der Messing- schrauben und Einbringen von 2 rostfreien Schrauben in Markhöhle d. Femur und von 2 Elfenbeinschrauben in Tibia	1.5 0.9
IV	weiblich	Poliomyelitis li Bein	2 Jahre	5 Jahre	2 Messingschrauben in Tibia und Femur	1.3 1.7
V	weiblich	Poliomyelitis re Bein	2 Jahre	8 Jahre	2 Messingschrauben in Tibia und Femur	0.7 1.3
VI	männlich	congenitale Hüft- gelenksluxation mit Hypoplasie d. r Femur	Geburt	3 1/2 Jahre	Elfenbeinschrauben in Femur	2.5 0
VII	weiblich	Poliomyelitis li Bein	10 Monate	2 Jahre	Elfenbeinschrauben in Femur und Tibia	1.2 1.0

Tabelle II : Operationen von PEASE
(Masse in cm)

Fall	Nachfolgende Untersuchungen	Wachstum nach der Operation	Berechnetes Wachstum						
	Alter in Jahren	Längenunterschied Femur Tibia	normales Bein Femur Tibia	kürzeres Bein Femur Tibia	Femur Tibia				
I	7 1/2	2.4	0.5	13.0	10.8	9.7	0.2	0.0	
	14 1/2	4.9	0.5	12.9	11.8	11.7	17.7	0.1	1.3
II	10	0.2+	0.2	5.0	3.1	6.3	3.2	1.5	1.3
III	8	1.5	0.9	7.4	4.6	7.0	4.9	0.6	0.6
	8 1/2	1.8	0.8	0.5	0.3	0.5	0.4	0.2	0.0
IV	6	0.7+	1.1	4.0	2.6	6.0	3.2	2.2	0.8
V	10	0.2	0.5	1.7	0.9	2.2	1.7	0.6	0.9
VI	4	2.0		2.2		2.7		0.8	
VII	3 1/2	0.7	0.7	2.2	1.3	2.7	1.6	0.7	0.4

+ Übergrösse, d.h. die angegebene Zahl entspricht der Länge, die der zunächst kürzere Knochen nun länger ist

g) Epiphysentransplantationen

Schliesslich ist die Möglichkeit der Epiphysentransplantation zu erwähnen. Sie bleibt der einzige Ausweg, wenn die Knorpelzellen gänzlich dem Untergang verfallen sind oder die Epiphysenfuge vorzeitig verknöchert.

STRAUB berichtet 1929 über den geglückten Versuch, einen 12 cm langen Knochenspan mit Epiphysenfugenanteil aus der gesunden Tibia zu transplantieren, nachdem bei einem 6 1/2-jährigen Knaben die untere Hälfte der Tibia durch Osteomyelitis vollkommen zerstört war.

Vier Monate nach der Operation zeigte das Röntgenbild eine beginnende Wiederherstellung des rechten Tibiaknochens, aus dem das Transplantat entnommen war. Das Transplantat selbst beginnt an seinem oberen Ende mit der Tibia zu verwachsen. Der Diaphysenanteil des Spans zeigt kaum Veränderungen, während der Epiphysenanteil an Volumen zugenommen hat. Es besteht eine Ausdehnung nach lateral und eine geringe Zunahme des Längenwachstums. Die Epiphysenlinie des Transplantats wird breiter und nach medial zu sieht man eine malleolusähnliche Bildung des Epiphysenspans. Sechs Monate nach der Operation zeigt sich eine weitere Vergrösserung der Epiphyse mit grossen Verkalkungsherden. Ein Jahr nach der Operation sieht man im Röntgenbild eine nahezu vollkommene Wiederherstellung der Tibia. Die Epiphysenlinie des Transplantats ist noch zu sehen und zeigt eine beträchtliche Verbreiterung. Zwei Jahre nach der Operation ist die Epiphyse zu einer Grösse herangewachsen, die über der normalen liegt. Zur Zeit der Operation besteht ein Längenunterschied von 4.5 cm, die linke Tibia ist 30.0 cm lang, die rechte 34.5 cm. Nach 14 Jahren, als das Wachstum abgeschlossen war, besteht ein Unterschied von nur 5.0 cm. Die linke Tibia ist jetzt 43 cm lang, die rechte 48 cm. Das zeigt, dass das Wachstum von dem transplantierten Epiphysenfugenanteil nahezu wie in normalem Ausmass erfolgte.

HERT untersuchte im Tierexperiment die Frage, warum die breiter und einfacher gebaute Epiphysenfuge eines langen Röhrenknochens rascher wächst als die schmalere und kompliziertere am anderen Ende, d.h. er wollte wissen, ob die Fuge auf Grund ihres anatomischen Baues zu verschieden starkem Wachstum in der Lage ist. Dazu vertauschte er die subperichondral resezierten proximalen und distalen Epiphysen. Röntgenologisch fand er in der ersten postoperativen Woche eine Herabsetzung des Wachstums beider Epiphysen. Der primär distale Knochenanteil behält zunächst im neuen proximalen Lager seine stärkere Aktivität. Nach zwei bis vier Wochen ist das Wachstum beider Transplantate gleich stark. Im zweiten Monat lässt die Aktivität des proximalen Stückes nach und sistiert schliesslich. Das weitere Längenwachstum erfolgt vom distalen Ende. Die Versuche scheinen zu beweisen, dass die Aktivität des Epiphysenknorpels durch die Transplantation verändert werden kann. Ob die entscheidenden Faktoren hierfür mechanischer oder metabolischer Art sind, kann nicht entschieden werden. Aber es bietet sich die Aussicht, dass eine nur wenig am Wachstum beteiligte Epiphyse an anderer Stelle ein stärkeres Wachstumsvermögen erlangt und so die Transplantation einer zunächst minderwertigen Fuge an anderer Stelle ein verstärktes Wachstum zur Folge haben kann.

DAMITRIEV und SUSHKOV transplantierten bei einem siebenjährigen Mädchen die Epiphysenfuge, nachdem sie im Tierversuch nach Tibiaspiphysenknorpel-Autotransplantation eine Aufrechterhaltung der speziellen Wachstumsfunktion erzielt hatten.

Nach einer Splitterfraktur des rechten Humerus war es bei der Patientin zu einer totalen Verknöcherung der proximalen Epiphysenfuge gekommen und zu einer daraus resultierenden Fehlstellung. Durch den operativen Eingriff wurde die Deformität beseitigt und ein Teil des

proximalen Epiphysenknorpels der Tibia transplantiert. Vier Monate nach der Operation war die Verkürzung des Oberarms gegenüber der gesunden Seite von 42 mm auf 37 mm zurückgegangen. Wichtig ist bei diesem Eingriff, dass von nun an normales weiteres Wachstum erfolgen konnte.

F. Zusammenfassung

In der Mitte des vorigen Jahrhunderts führten RIZZOLI und CODIVILLA zum ersten Mal eine Verkürzungsosteotomie und später auch eine Verlängerungsosteotomie durch. So konnten die unteren Extremitäten, die infolge von Lähmung oder Unfall in ihrer Länge differierten, einander angeglichen werden.

Heute dagegen versucht man durch Beeinflussung des epiphysären wachstums den Längenunterschied zweier Extremitäten auszugleichen. Die verschiedensten Methoden der Hemmung und Stimulation können natürlich nur im Kindesalter zur Anwendung gelangen, solange die Epiphysenfuge noch nicht geschlossen ist.

Nach 1900 versuchte man zunächst, das Wachstum an den Epiphysenfugen durch hohe Dosen von Röntgenstrahlen auszuschalten. Jedoch traten hierbei starke Weichteilschäden auf, während bei niedrigeren Dosen der Erfolg nicht einheitlich war.

PHEMISTER führte 1933 die operative Ausschaltung der Epiphysenfuge, die sog. Epiphyseodese, durch, indem er nach Entierrung der Fuge Epiphyse und Metaphyse miteinander verband. Dieser Eingriff ist jedoch irreversibel und kann nur bei besonders gelagerten Fällen, wenn das Knochenwachstum bald zuende geht, zur Anwendung kommen. Die temporäre Wachstumshemmung, die auch schon bei jüngeren Kindern angewendet werden kann, wurde im Prinzip von HAAS entwickelt. Er umschnürte die Fuge mit einem Drahttring und verhinderte durch den entstehenden Druck eine weitere Proliferation der Knorpelzellen. Da dieser Drahttring jedoch leicht auseinander brach und ausserdem der Druck nicht immer einheitlich auf die ganze Fuge einwirkte, war die Methode zu unsicher. Erst durch die von BLOUNT im Jahre 1949 beschriebene Epiphysenklammerung - hierbei werden Stahlklammern, die die Form eines "U" besitzen, in Epi- und Metaphyse eingebracht - wurde die temporäre Epiphyseodese zu einer allgemein angewandten

Methode. Sie wird heute vor allem zur Korrektur von Winkeldeformitäten im Kindesalter benützt.

Wenn auch das Problem der lokalen Wachstumshemmung nicht vollkommen gelöst ist, da die Dauer der Behandlung trotz genauer Wachstumstabellen nicht immer sicher angegeben werden kann und nach Entfernung der Klammern eine lokale Stimulierung auftreten kann, so bedeutet die "U"-Klammerung einen grossen Schritt voran.

Weit schwieriger ist die Lösung des Problems der Stimulation. Zunächst versuchte man im Tierexperiment durch Herabsetzung der physiologischen Druckkraft, die aus dem Gewicht des Tieres besteht, eine Wachstumssteigerung zu erzielen. Zwischen Epi- und Metaphyse wurde eine Zugkraft in Form einer Feder angebracht. Die Wachstumsstimulation war gering, und da es bei einigen Tieren zum Epiphysenabriss kam, ist diese Methode für die Anwendung am Menschen nicht geeignet.

VON LANGENBECK sah 1869 bei einem Patienten mit einer Osteomyelitis, dass das betroffene Bein um 3 cm länger als das gesunde war. Er vermutete, dass das vermehrte Knochenwachstum die Folge der lokalen Entzündung und der damit verbundenen Hyperämie sei. Entsprechend dieser Beobachtung haben alle weiteren Methoden, die eine Wachstumssteigerung bezwecken sollen, eine künstliche Hyperämie der betreffenden Fuge zur Voraussetzung. Ob dabei die vermehrte Durchblutung oder das erhöhte Sauerstoffangebot ausschlaggebend sind, ist ungeklärt. Sympathektomie und Kurzwellentherapie sind nur von geringem Wert. Eine Erwärmung des Knochens in Epiphysennähe bei Ratten um $1 - 2^{\circ} \text{C}$, wie sie von RICHARDS und STOFFER im Tierexperiment durchgeführt wurde, hat ein verstärktes Wachstum von 6 - 7 % zur Folge. Der stimulierende Effekt liesse sich vielleicht noch verstärken, wenn die Erwärmung nicht nur für eine Stunde am Tage erfolgte.

Die künstliche Schaffung einer arterio-venösen Fistel in Epiphysennähe belastet den Kreislauf zu sehr und kann deshalb therapeutisch nicht angewandt werden. PEASE hält das Einbringen von Metall- oder Elfenbeinstäben in unmittelbarer Nähe der Epiphysenfuge für gut zur Stimulation geeignet. Durch den Fremdkörperreiz kommt es zu einer lokalen Hyperämie. Allerdings wird der stimulierende Effekt desto geringer, je mehr sich die Schrauben durch das Wachstum von der Fuge entfernen. PEASE hat diese Methode auch bei Kindern angewandt, sogar bei Fällen mit Poliomyelitis hatte er Erfolg. Wenn auch der Längenunterschied der beiden Extremitäten auf diese Weise nicht voll ausgeglichen werden kann, so ist doch die Tatsache, dass nun das Wachstum normal weitergeht und somit die Längendifferenz nicht zunimmt, von grosser Bedeutung. Einer wiederholten Operation steht nichts im Wege.

Das Problem der Hemmung ist heute technisch weitgehend durch die temporäre Epiphyseodese von BLOUNT gelöst, während das Problem der Stimulation als nicht genügend erforscht betrachtet werden kann. Die bis jetzt im Tierexperiment erhaltenen Ergebnisse der verschiedenen Methoden zeigen eine zu geringe Stimulation, als dass sie von praktischer Bedeutung wären und schon in grossem Rahmen bei kranken Kindern zur Anwendung gelangen könnten.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Abels: zitiert nach O. Lipp und H.H. Matthiash im Handb. d. Orth. Georg-Thieme Verlag Stuttgart 1957 Bd. I
2. Abbott und Saunders: The operative lengthening of the tibia and fibula. Ann. Surg. 110.961 (1936)
3. Arkin, A.M. und Katz, J.F.: The effects of pressure on epiphyseal growth. Journ. of Bone a. Joint Surg. 38 A, 1056 (1956)
4. Asling, C.W.; Walker, D.G.; Simpson, M.E.; Evans, H.M.: Anat. Record 106.555 (1950)
5. Bade, H. und Kentscher, G.: Wirkungen von Röntgenstrahlen auf den Knochen. Fortschr. Röntgenstr. 60.235 (1939)
6. Baensch, W.: Zur Strahlenbehandlung der Hämangiome. Strahlenther. 73.423 (1943)
7. Bair, G.: J. Am. Med. Assoc. 146.1573 (1951)
8. Bergmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Georg-Thieme Verlag Stuttgart (1959)
9. Barnhard und Geyer: Effects of X-radiation on growing bone. Radiology 78.207
10. Barr, J.S.; Linley, J.R.; Gall, E.A.: The effect of Roentgen irradiation on epiphyseal growth. Experimental studies upon the albino rat. Am. J. of Roentgenology 49.104 (1943)
11. Barr, J.S.; Stinchfield, A.J.; Reidy, J.A.: Sympathetic ganglionectomy and limb length in poliomyelitis. J. of Bone a. Joint Surg. 32 A, 793 (1950)
12. Beunach, A.: Über den Einfluss von Dosis und Rhythmus auf den Grad der Wachstumsschädigung des Knochenwachstums bei Röntgenstrahlen. Strahlenther. 54.52 (1935)
13. Bergensfeldt: zitiert nach Klopfer: Die Osgood-Schlatter'sche Tibiaapophysenstörung. Arch. f. Orth. u. Unfallchir. 45.39 (1952/53)
14. Bisgerd, J.D.; Hunt, E.B.: Influence of roentgen rays and radium on epiphyseal growth of long bones. Radiology 26.56 (1936)
15. Blount, W.: Knochenbrüche bei Kindern.
16. Blount, W.; Zeier, F.: Control of bone length. JAMA 148.451 (1952)
17. Bohlmann: Experiments with foreign materials in the region of the epiphyseal cartilage plate of growing bones to increase their longitudinal growth. J. of Bone a. Joint. Surg. 11.365 (1929)

18. Bourne, G.W.: Biochemistry and Physiology of Bone. Acad. Press. Inc. New York 1956 S. 569
19. Broca: zitiert nach Helferich: Überkünstliche Ver-
mehrung der Knochenneubildung. Arch. f. klin.
Chir. 36.875 (1887)
20. Butler: zitiert nach Hepp, O. und Matthiash, H.H.
im Handb. d. Orth. Georg-Thieme Verlag Stuttgart
1957 Bd. I
21. Calvé und Galland: A new procedure for compensatory
shortening of the unaffected femur in cases of
considerable asymmetry of the lower limbs.
Am. J. Orthop. Surg. 16.211 (1918)
22. Carpenter, E.B.; Dalton, J.B.: A critical evaluation
of a method of epiphyseal stimulation.
J. of Bone a. Joint Surg. 38 A 1089 (1956)
23. Chapchal und Zidecrust: Experimental research for
promoting longitudinal growth of the lower extre-
mities by irritation of the growth region of femur
and tibia. Acta orthop. scand. 17.371 (1948)
24. Cockshott: Dactylitis and growth disorders.
Brit. J. Radiolog. 36.19 (1963)
25. Codivilla, A.: On the means of lengthening in the
lower limbs, the muscles and tissues which are
shortened through deformity. Am. J. Orthop. Surg.
2.553 (1905)
26. Dall, B.: Die Strahlenbehandlung der osteogenen
Sarkome und die Reaktion des Knochengewebes auf
Röntgenbestrahlung. Strahlenther. 54.35 (1935)
27. Damitriev, Sushkev: Total transplantation of the
epiphysial growth plate. Zentralbl. d. gesant.
Chir. 177.103
28. Doyle, J.R. und Smart, B.W.: Stimulation of bone
growth by short wave diathermy. J. of Bone a.
Joint Surg. 45 A , 15 (1963)
29. Eger, M.: Der Mineralisationsvorgang des Knochen-
gewebes und seine Störungen. Verb. dtsh. orth.
Ges. Beilageheft Zentralbl. Orth. 94.129 (1961)
30. Elo, J.O.: The effect of subperiosteally implanted
autogenous whole-thickness skin graft on growing
bone. An experimental study.
Acta orthop. scand. 45.9 (1960)
31. Ferguson: Surgical stimulation of bone growth by
a new procedure. JAMA 100.26 (1933)
32. Flach und Kudlich: Längenwachstum der Röhrenknochen
nach Schaftfrakturen an der unteren Extremität
bei Kindern und Jugendlichen. Zbl. d. Chir. 87.
2145 (1962)

32. Ford, L.F.; Key, J.A.: A study of experimental trauma to the distal femoral epiphysis in rabbits. *J. of Bone & Joint Surg.* 38 A, 84 (1956)
33. de Forest et al.: *Arch. exp. Med.* 34.21 (1953)
34. Försterlin, G.: *Arch. f. klin. Chir.* 61.265 (1906)
35. Frantz, G.H.: Extreme retardation of epiphyseal growth from roentgen irradiation. *Radiology* 55.720 (1950)
36. Gauwerky, F.: Über die Strahlenschädigungen des wachsenden Knochens. *Strahlenther.* 113.325 (1960)
37. Geibke, E.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Knochenneubildung. *Arch. klin. Chir.* 264.318 (1950)
38. Goebel: zitiert nach Gauwerky, F. *Strahlenther.* 113.325 (1960)
39. Gressmann: zitiert nach Gauwerky, F. *Strahlenther.* 113.325 (1960)
40. Gunsel, E.: Die Strahlenschäden am wachsenden Knochen. *Strahlenther.* 91.295 (1953)
41. Hase, S.A.: *Arch. Surg.* 11.867 (1920)
42. Hahn: zitiert nach Gauwerky, F. *Strahlenther.* 113.325 (1960)
43. Hales, St.: in *Statistical essays* p. 332, Inqis, London (1727)
44. Harris, D.J.: Vitamin D and bone. In *Biochemistry and Physiology of Bone*. Edited by G.H. Bourne. Acad. Press. Inc. New York 1956 S. 606
45. Harsha, W.H.: Distracting effects placed across the epiphysis of long bones. A study in experimental animals. *JAMA* 179.776 (1962)
46. Heilmeyer, L. et al.: Studien zur Wirkung des Corticins (compound S) und des adrenocorticotropen Hormons (ACTH). *Wtech. med. Wschr.* 1950.1124
47. Helferich: Über künstliche Vermehrung der Knochenneubildung. *Arch. f. klin. Chir.* 36.873 (1887)
48. Hellstadius, A.: On the importance of epiphyseal cartilage to growth in length. *Acta orth. scand.* 20.84 (1920)
49. Herndon, C.H.; Spencer, G.E.: An experimental attempt to stimulate linear growth of long bones in rabbits. *J. of Bone & Joint Surg.* 35 A, 758 (1953)
50. Hert, O.: The changes of activity of epiphyseal cartilage after autotransplantation. *Acta Univ. carol. (Praga)* Med. Suppl. 15.15
51. Hecsy: zitiert nach Gauwerky, F. *Strahlenther.* 113.325 (1960)

53. Hueck und Spiess: zitiert nach Gauwerky, F.
Strahlenther. 113.325 (1960)
54. Hulth und Westerborn: Early changes of the growth
zone in rabbit following roentgen irradiation.
Acta orthop. scand. 30.155 (1960)
55. Hutchinson, W.J.; Burdeaux, B.S.: The influence of
stasis on bone growth. Surg. Gynec. a. Obstet.
99.413 (1954)
56. Janes und Jeannings: zitiert nach Vanderhoeft, P.J.
et al. J. of Bone a. Joint Surg. 45 B, 582 (1963)
57. Jost, G.: Untersuchungen über die biologische Wirkung
verschiedener Röntgendosen an den epiphysären
Wachstumszonen jugendlicher Röhrenknochen im Tier-
experiment. Arch. f. Orthop. u. Unfallchir. 49.50
58. Johnson, J.T.H.; Southwick, W.O.: Growth following
transepiphyseal bone grafts. An experimental study
to explain continued growth following certain fu-
sion operations. J. of Bone a. Joint Surg. 42 A
1381 (1960)
59. Keining, E.; Braun-Falco, O.: Dermatologie und Vene-
ralogie. Lehmanns Verlag München 1961
60. Kenyon, A.T. et al. Endocrinology 26.26 (1940)
61. Klopfer, F.; Stelzner, F.: Vielfältige Formen von
Epiphysenstörungen. Zeitschr. f. Orth. 78.120 (1949)
62. Kochakian, C.D.; Mürlin, J.R.: Am.J. Physiol. 117.642
(1936)
63. Küntscher, G.: Das Callusproblem. Arch. f. Orthop.
u. Unfallheilk. Bd. 49
64. Lacroix, P.: L'Organisation des Os. Desoer, Liege (1949)
65. Lane, A.: The operative treatment of fractures. London.
The edical Publishing Company 1905, ed. 1, p. 95
66. v. Langenbeck: Über krankhaftes Längenwachstum der
Röhrenknochen und seine Verwertung für die chirur-
gische Praxis. Berl. klin. Wschr. 6.265 (1869)
67. Layton, L.C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76.596
68. Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Verlag Walter de Gruyter u. Co. Berlin 1961
69. Loes, R.: Handdeformität nach infizierter traumati-
scher Epiphysenlösung am distalen Radiusende mit
Ulnadiaphysenbruch. Arch. f. Orth. u. Unfallchir.
Bd. 44
70. Magnuson, P.B.: Lengthening storted bones of the
leg by operation. Ivory screws with removable heads
as a means of holding the two bones fragments.
Surg., Gynec. a. Obstet. 17.63 (1913)

71. Marsh, Adas, Lacroix: An experimental attempt to stimulate growth by a distracting force across the lower femoral epiphysis. Zentralorg. f.d.ges. Chir. 170.223 (1962)
72. Meisenbach: A consideration of chemical and mechanical stimulation of bone with reference to the epiphyseal lines. Results of animal experimentation. Am. J. Orth. Surg. 8.28 (1910)
73. Mellanby, E.: Proc. Roy. Soc. B 132.28 (1944)
74. Morton und Starr: Closure of the anterior portion of the upper tibial epiphysis as a complication of tibial shaft fracture. J. of Bone a. Joint Surg. S. 570 (1964)
75. Mune, O.; Thorset, K.: Ultrasonic treatment of epicondylitis humeri. Acta orth. scand. 33.172 (1963)
76. Murphy, J.B.: zitiert nach Straub, G.F. Gynec. a. Obstet. 48.687 (1929)
77. Ollier: Traite experimental et clinique de la regeneration des os et de la production artificielle du tissue osseux. Paris 1867
78. Payr, E.: Gelenksteifen und Gelenkpalstik Berlin 1934
79. Pease: Local stimulation of growth of long bones. J. of bone a. Joint Surg. 34 A, 1 (1952)
80. Perthes: Arch. f. klin. Chir. 71.955 (1903)
81. Phemister: Operative arrest of longitudinal growth of bones in the treatment of deformities. J. of Bone a. Joint Surg. 15.1 (1933)
82. Regaud: zitiert nach Jost, G. Arch. f. Orthop. und Unfallch. 49.50. (1957)
83. Richards, V.; Stofer, R.: The stimulation of bone growth by internal heatning. Surgery 46.84 (1959)
84. Rizzoli, F. Taruffi, C.: Wien. med. Wschr. 19.1238 (1869)
85. Rodahl, K.: Nature 164.530 (1949)
86. Sailer: zitiert nach Lodes, R. Arch. f. Orthop. und Unfallch. Bd. 44 (1951/52)
87. Schmitt, H.W.: Gibt es medikamentöse Beeinflussung der Frakturheilung? Arch. f. Orthop. und Unfallch. Bd. 52
88. Schubert: Zitiert nach Gelbke H. Langenbecks Archiv 256.133 (1950)
89. Shands, R.: Shortening of the long leg. Internat. J. Surg. 30.273 (1917)
90. Siffert, R.S.: The effect of staples and longitudinal wires on epiphyseal growth. J. of Bone a. J. Surg. 38 A, 1077 (1956)

91. Silberberg, M.; Silberberg, R.: Steroid hormones and bone in Biochemistry and Physiology of Bone.
Edited by Bourne, G.H. Acad. Press. Inc. New York (1956) S. 623
92. Solonen, Kauko: Arterio venous fistula as a complication of operation for prolapsed disc.
Act. orthop. scand. 34.159 (1964)
93. Spangler, D.: Effect of X-ray therapy for closure of epiphyses. Preliminary report. Radiology 37.
310 (1941)
94. Stevens, R.H.: Retardation of bone growth following roentgen irradiation of an extensive nevocarcinoma of the skin in an infant four months of age.
Radiology 25.538 (1935)
95. Stordeur: zitiert nach Gauwerky, F. Strahlentherapie 113.325 (1960)
96. Straub, G.F.: Anatomical survival, growth and physiological function of an epiphyseal bone transplant.
Surg., Gynec. a. Obstet. 48.687 (1929)
97. strauss, K.: Beitrag path. Anat. u. allg. Path. 94.345 (1934)
98. Stobino, French, Colonna: The effect of increasing tensions on the growth of epiphyseal bone.
Surg., Gynec. a. Obstet. 95.694 (1952)
99. Studer, A.: Probleme des Hypophysen-Nebennierenrindenstoffwechsels. Freiburger Symposium.
Berlin, Springer (1953) S. 211
100. Talbot: zitiert nach Hepp, O. und Matthiash, H.H. im Handb. d. Orth. Bd. I Georg-Thieme Verlag Stuttgart (1957)
101. Taillard, W.: Die hormonelle Grundlage der Epiphysenlösung. Verh. dtsh. orth. Ges. Beilageheft, Z. Orth. 96.219 (1962)
102. Taylor, R.T.: Shortening long legs and lengthening short legs, a new surgical procedure.
Am. J. Orth. Surg. 14.598 (1916)
103. Titze: Epiphysenwachstumsstörungen durch Extensionsdrühte und -nägels.
Arch. f. Orth. u. Unfallch. Bd. 49.392 (1956/57)
104. Tribondeau, L., Accorier, J.: Compt. rend. soc. biol. 53.1031 (1905)
105. Vanderhoff, L.J. et al.: Growth and structure of bone distal to an arteriovenous fistula.
J. of Bone a. Joint Surg. 45 B, 582 (1963)
106. Wells, J., Gzell, M.: Knochenwachstumsstörungen nach Röntgen- und Radiumbestrahlungen von Kindern im Kindesalter.
Dtsch's Beitr. Klin. Chir. 203.28 (1961)

107. Whither und Watson: zitiert nach Hepp, O. und Matthiash, H.H. im Hb. d. Orth. Georg-Thieme Verlag Stuttgart (1957)
108. Wilson, C.L.; Percy, E.C.: Experimental studies on epiphyseal stimulation
J. of Bone a. Joint Surg. 38 A, 1096 (1956)
109. Wolbach, S.B.: zitiert nach Barnico, N.A. und Data, S.P.: Vitamin A and Bone, in Bourne, G.H.: Biochemistry and Physiology of Bone.
Acad. Press. Inc., New York 1956 S. 507
110. Woodhouse: The transplantation of patent arteries to bone. Zentralorg. d. gesamt. Chir. 177.214
111. Wu und Miltner: Procedure for stimulation of longitudinal growth of bone.
J. of Bone a. Joint Surg. 19.909 (1937)
112. Young et al.: Erg. Physiol. 49 (1957)
113. Zöllner, F.: Die Komplikationen der Röntgenbestrahlung und über die Frage der Strahlenschädigung von Knochengewebe. Strahlenther. 70.193 und 537 (1941)
114. Zucker, T.F.; Matzner, M.J.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 21.186 (1923)
115. Zwerg, H.G.; Hetzler, J.: Über das Zustandekommen von Radionekrosen am Knochen.
Arch. klin. Chir. 185.387 (1936)

Ich danke Herrn Prof. Dr. Exner für die Überlassung des
Themas sowie für die wertvollen Hinweise und Ratschläge.

L e b e n s l a u f

Am 8. Januar 1941 wurde ich, Irene Ursula Schulze, geb. Otto, als Tochter des Amtsgerichtsrats Rudolf Otto und seiner Ehefrau Gertraud, geb. Meyer, in Leipzig-Gohlis geboren. Im Herbst 1947 kam ich in die Grundschule in Leipzig. 1950 kehrte mein Vater aus russischer Kriegsgefangenschaft zurück und liess sich nach der Bundesrepublik entlassen, wohin ihm meine Mutter mit der übrigen Familie folgte. Ab 1951 besuchte ich das Goethe-Gymnasium in Ludwigsburg/Württemberg, wo ich im Februar 1960 die Reifeprüfung ablegte. Ab Mai 1960 war ich Studentin der Medizin an der Universität Tübingen, wo ich im März 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im März 1963 die ärztliche Vorprüfung bestand. Die beiden folgenden Semester studierte ich in Innsbruck, ab Mai 1964 war ich Studentin der Universität Marburg/Lahn. Nach dem Wintersemester 1965/66 begann ich dort mit dem medizinischen Staatsexamen, das am 1. September 1966 beendet war. Am 9. September 1966 heiratete ich den Medizinalassistenten Walter Schulze.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

in Tübingen:

Barbey, Bartels, Brecht, Feneis, Grell, Jens,
Krüger, Mörike, Eugen Müller, Nultsch, Rüdorff,
Tonutti, Weitzel.

in Innsbruck:

Gabl, Ganner, Gögl, Günther, Hahuber, Heinz,
Hittmair, Huber, Konzett, Lang, Rössler, Schar-
fetter, Schinzel, Steiner, Tapfer, Wense.

in Marburg:

Beckmann, Berendes, Bickel, Bommer, Braun-Felcc,
Buchholz, Exner, Gedigk, Hamm, Heuser, Hilde-
brandt, Linneweh, Mann, Martini, Marx, de Mesnil,
Rodenhäuser, Rohen, Salfeld, Sauer, Schiff,
Schleyer, Schmid, Schwaiger, Siegert, Siess,
Straul, Würtele.

